

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 101

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

TUMEURS LANGERHANSIENNES HYPOGLYCEMIANTES

Diagnostic et Traitement

à propos d'1 Observation d'Adenôme Langerhansien

par

M. Yves **LEHODEY**

Né le 10 Mars 1946 à S^{te} Mere.Eglise .50.

Présentée et Soutenue Publiquement le: **20 MARS 1973**

Président: M. le Professeur. **A. VALLA**



Reproduction du sceau original de la faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BESARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABEATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).

Au Professeur A. VALLA

DOYEN de la Faculté de Médecine de CAEN,

qui a bien voulu nous proposer
ce sujet et présider notre thèse.

Qu'il soit assuré de notre grati-
tude lui qui nous fait partager
son travail et son savoir.

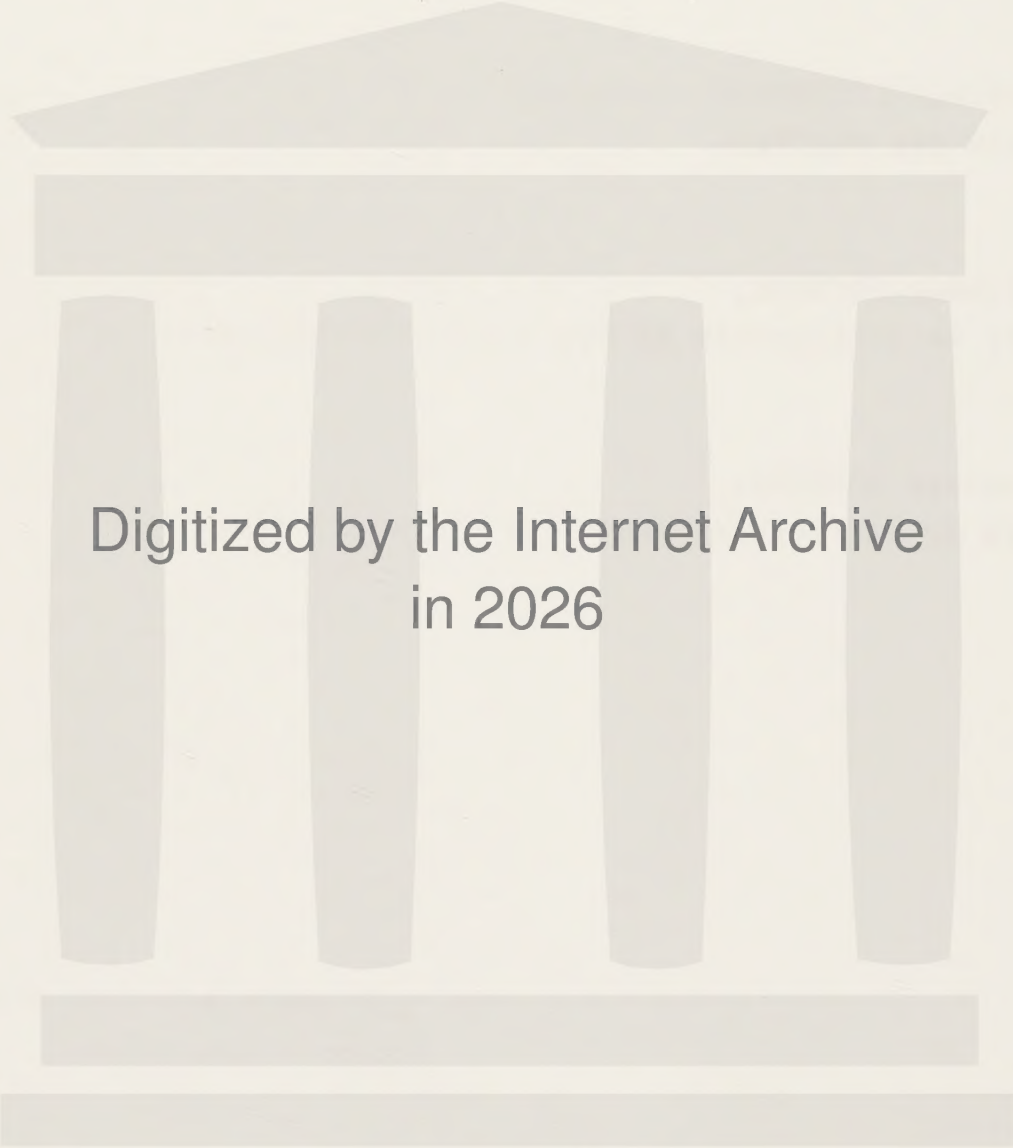
Il a su nous conseiller au cours
de nos études et nous préparer à
notre vie de médecin. Qu'il nous
permette de lui témoigner notre
profonde affection.

Au Docteur L'HIRONDEL Jacques,
Médecin des Hôpitaux.

Au Docteur DAVERNE,
Maître de conférences agrégé d'électroradiologie.

Au Docteur GIGNOUX,
Maître de conférences agrégé de Chirurgie générale.

qui ont bien voulu accepter de
juger notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0017

A nos Maîtres de l'Hôpital de CAEN,

A nos Maîtres de l'Hôpital de LISIEUX.

Au Docteur Jean-Claude VERWAERDE,
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux,

qu'il soit remercié de la disponibilité qu'il sut nous témoigner tant au cours de nos études que durant ce travail, et qu'il soit assuré de notre profonde amitié.

A ma Femme,

A mes Parents,

qu'ils soient remerciés en ce jour
des sacrifices que je leur ai de-
mandés.

A tous mes Amis.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

INTRODUCTION

chap. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

A propos d'une observation d'adénome langerhansien recueillie dans le Service des Docteurs L'HIRONDEL et VALLA, nous nous proposons, dans un chapitre préliminaire, de faire un rappel sur la physiologie de l'Insuline, avant d'envisager à la lumière des données de la littérature, les étapes du diagnostic d'hypoglycémie organique. Nous préciserons les caractères des tumeurs hypoglycémiantes langerhansiennes et l'attitude thérapeutique que leur diagnostic impose, en fonction des données anatomiques.

chap. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

OBSERVATION

Hand 1 Hand 2 Hand 3 Hand 4 Hand 5 Hand 6 Hand 7 Hand 8

Monsieur LED..... Eugène, 64 ans, est adressé dans le service le 20 Avril 1970 pour coma hypoglycémique. L'examen est normal; tout au plus note-t-on une arythmie cardiaque et une tension artérielle à 17/10. La recherche de sucre et acétone dans les urines est négative. Le coma est rapidement résolutif sous injection intraveineuse de sérum glucosé.

L'interrogatoire du malade apporte un certain nombre de renseignements :

- en 1961, le malade est opéré pour diverticule vésical et pour adénome prostatique.
- en 1967, il est hospitalisé pour image cavitaire lobaire supérieure droite suggérant la possibilité d'un abcès pulmonaire.
- en 1955, ulcère du bulbe traité médicalement.
- en 1967, découverte d'un deuxième ulcère sous la forme d'une niche grosse comme une noisette sur la partie haute de la petite courbure.
- Janvier 1968, hernie hiatale.

L'interrogatoire situe les premières manifestations d'hypoglycémie en 1967.

Le malade présente à cette époque des épisodes d'hypersudation marquée avec sensation de froid et tremblement pendant deux heures, sa vue se trouble, ses jambes lui semblent lourdes. De plus, il se sent crispé, énérvé, et dit-il en parlant de sa femme "capable de lui faire n'importe quoi".

Ce malaise qui dure environ un quart d'heure survient 2 à 3 heures après les repas, le plus souvent l'après-midi, parfois la matinée, jamais à jeun. Surtout, il apparaît à l'effort; il ne s'accompagne jamais de faim impérieuse. Il est calmé par la prise de sucre, mais cette attitude n'est pas une initiative du malade.

Ces épisodes surviennent sans périodicité, parfois plusieurs semaines, avec des intervalles pouvant aller jusqu'à 15 jours.

Le 16 Avril 1968, après un petit déjeuner copieux à 7 heures et une collation à 10 heures, le malade se rend au restaurant. Avant le repas survient un coma annoncé par une douleur lombaire bilatérale, une asthénie intense, des troubles de la vue, des sueurs profuses.

Le malade est hospitalisé. La glycémie est à 0,25 g. (la technique de dosage n'est pas précisée). Le malade reprendra conscience après deux heures de perfusion de sérum glucosé.

Le 18 Avril 1968, nouveau malaise sans coma, rapidement résolutif après prise de deux morceaux de sucre.

Il s'agit donc d'un malade présentant depuis trois ans des accidents hypoglycémiques majeurs.

Le bilan biologique est le suivant :

- cycle glycémique le 21.4.1972 :

7 H. : 1,07 g/l.
13 H. : 1,40 g/l.
17 H. : 0,80 g/l.

il n'y a pas d'hypoglycémie à jeun.

la flèche d'hyperglycémie post-prandiale est respectée.

- les taux de glycémies à jeun pratiquées en dehors des malaises sont de 1,01 g/l - 1,02 g/l - 0,92 g/l.

- l'hyperglycémie provoquée :

témoin 7 H. 1,04 g/l
7H30 1,50 g/l
8 H. 1,64 g/l
8H30 1,60 g/l
9 H. 1,60 g/l
10 H. 1,12 g/l.

les dosages d'insulinémie sont pratiqués les 23 et 28 Avril 1970 .

| | le 23 : | | le 28 : |
|--------|--------------------|---------|--------------------|
| 7 H. | : 15 micro unités | 8 H.45 | : 20 micro unités |
| 8 H. | : 200 micro unités | 9 H.15 | : 70 micro unités |
| 8 H.30 | : 50 micro unités | 10 H.15 | : 80 micro unités |
| 10 H. | : 35 micro unités | 11 H.45 | : 37 micro unités. |

l'étude de la glycémie sous régime de Conn :

7 H. : 0,90 g/l.
13 H. : 0,64 g/l.
17 H. : 0,41 g/l.

à 16 H.30, glycémie à 0,39 g/l. Le malade présente alors des troubles visuels et des sueurs profuses.

Au terme de ces examens, on conclut à une hypoglycémie organique.

L'artériographie du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure est pratiquée par le Docteur DAVERNE le 13 Mai 1970.

Conclusions :

"dès les premiers clichés, on observe une pancreatica magna de Haller donnant des collatérales.

à partir du cliché N° 15 (7 secondes) on voit se dessiner le temps parenchymateux qui, à partir du cliché N° 20, se résoud sous la forme d'une opacification d'une petite prune devant le corps de la deuxième lombaire : Adénome langerhansien".

L'intervention est pratiquée le 25 Mai 1970 :

Médiane sus-ombilicale. Il existe une tumeur palpable juste au niveau de l'isthme du pancréas de la taille d'une petite prune, bien limitée, située à l'intérieur de la glande, juste à l'aplomb des vaisseaux mésentériques.

L'intervention enlève en monobloc, la rate, la queue du pancréas, la tumeur, la coupe passant du ras de la tête pancréatique.

Pendant la manipulation de la tumeur, le malade présente des sueurs profuses qui cessent dès l'ablation..

- L'examen anatomopathologique :

- adénome langerhansien de deux centimètres.

- histologiquement, il est constitué par une prolifération cellulaire de structure trabéculaire bien vascularisée. La tumeur est assez bien limitée en périphérie, le reste du pancréas est de structure normale.

- Les suites opératoires .

L'état général est excellent dès le 2ème jour, pas de malaise, pas de douleur.

Biologiquement :

| | glycémie | glycosurie | Amylasémie |
|------|----------|------------|------------|
| 25.5 | 2,20 g/l | +++ | 101 unités |
| 26.5 | 2,82 g/l | + | |
| 28.5 | | 0 | 82 unités |
| 1.6 | | 0 | 136 unités |
| 3.6 | | 0 | 98 unités |
| 8.6 | | 0 | 124 unités |

Le cycle glycémique du 8.6.1970 :

8 H. 0,80 g/l
11 H. 1,12 g/l
17 H. 1,54 g/l

En Novembre 1970, le malade est à nouveau hospitalisé pour ulcère gastrique dont il sera opéré.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 17 ☐ 18 ☐ 19 ☐ 20 ☐ 21 ☐ 22 ☐ 23 ☐ 24 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ 29 ☐ 30 ☐ 31 ☐ 32 ☐ 33 ☐ 34 ☐ 35 ☐ 36 ☐ 37 ☐ 38 ☐ 39 ☐ 40 ☐ 41 ☐ 42 ☐ 43 ☐ 44 ☐ 45 ☐ 46 ☐ 47 ☐ 48 ☐ 49 ☐ 50 ☐ 51 ☐ 52 ☐ 53 ☐ 54 ☐ 55 ☐ 56 ☐ 57 ☐ 58 ☐ 59 ☐ 60 ☐ 61 ☐ 62 ☐ 63 ☐ 64 ☐ 65 ☐ 66 ☐ 67 ☐ 68 ☐ 69 ☐ 70 ☐ 71 ☐ 72 ☐ 73 ☐ 74 ☐ 75 ☐ 76 ☐ 77 ☐ 78 ☐ 79 ☐ 80 ☐ 81 ☐ 82 ☐ 83 ☐ 84 ☐ 85 ☐ 86 ☐ 87 ☐ 88 ☐ 89 ☐ 90 ☐ 91 ☐ 92 ☐ 93 ☐ 94 ☐ 95 ☐ 96 ☐ 97 ☐ 98 ☐ 99

L'étude physiologique de l'insuline fera envisager successivement la sécrétion de l'insuline, à savoir la cytologie des cellules insulinosécrétantes, les mécanismes de l'insulinosécrétion et sa régulation, et d'autre part, les actions de l'insuline sur les divers métabolismes.

I - LA SECRETION DE L'INSULINE : =====

A) Le lieu de sécrétion :

La sécrétion de l'insuline se fait au niveau des cellules bêta des îlots de Langerhans. Les îlots de Langerhans forment au sein du parenchyme pancréatique des massifs irréguliers en nombre variable (200 000 à 1 000 000) répartis inégalement dans toute la glande, avec cependant une nette prédominance pour la queue du pancréas. Aussi la répartition donnée par OPIE en 1900 reconnaît par 1/2 centimètre carré :

| | | | | |
|------|-------|------|----|--------|
| 18,3 | îlots | pour | la | tête |
| 18,0 | " | " | le | corps |
| 34,0 | " | " | la | queue. |

Ces îlots sont de structure histologique simple : massifs arrondis d'environ 100 à 200 microns, se détachent facilement du pancréas exocrine dont ils sont séparés par une fine membrane; ils sont divisés en travées cellulaires par un riche réseau vasculaire. Entre les éléments, il existe une innervation importante faite de fibres amyéliniques en rapport avec le sympathique et le parasympathique.

L'étude cytologique est fonction des techniques toujours plus précises qui portent des données nouvelles à mesure de leur utilisation.

En microscopie optique, divers procédés de coloration ont été utilisés; nous en groupons quelques-uns sous

la forme du tableau suivant :

| Fushine
paraldehyde | Gomori | D M A B
tryptophane | Examen sur
fond noir | Ag
Grimelius Hellman | | Métachromasie
bleu de Tolui-
dine pH 5 |
|------------------------|--------|------------------------|-------------------------|-------------------------|----|--|
| 0 | Rouge | + | ++ | ++ | 0 | 0 |
| ++ | Bleue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | Rouge | 0 | 0 | 0 | ++ | ++ |

Ces différentes techniques ont abouti à plusieurs classifications des cellules du pancréas endocrine. La même cellule porte parfois plusieurs noms.

- LAGUESSE sépare les cellules en A et B selon que les granulations sont insolubles (α) ou solubles (β) dans l'alcool dilué.
- BLOOM décrit en 1931 une cellule D chez l'homme.
- A l'intérieur des cellules delta, HELLMAN et HELLERSTROM (4) en 1961, font une distinction selon que les cellules sont argyrophiles (AI) ou non (A2).
- CAVALLERO et SOLCIA (2) en 1963, montrent que la cellule métochromatique D de BLOOM est argyrophile; il est vraisemblable que D et AI sont la même cellule.

Ces précisions sont utiles pour éviter les difficultés qu'engendrent l'utilisation de dénominations différentes.

- THIERRY et BADER (9), utilisant deux réactions chimiques, sur des corps fins, fixés seulement du glutaraldéhyde, à savoir :

I) oxydation à l'acide périodique, puis réaction à l'argent méthénamine borax selon MARINOZZI.

2) imprégnation à l'argent sur corps flottants pendant 24 à 48 heures à la surface d'une solution aqueuse le tritrate d'argent à 1 % ou 3 % maintenue à 45°C,

distinguent 5 types de cellules dans un pancréas endocrine humain normal :

- 3 sortes de cellules à granulations B et A qui se divisent en A1 et A2,
- cellules à cytoplasme riche en mitochondries,
- cellules nerveuses.

La microscopie électronique a fait naître beaucoup d'espoir dans le domaine de la cytologie. Elle a permis de préciser la structure de la cellule et l'étude des granulations, mais elle garde encore bien des secrets. Ceci, d'autant que le manque d'unité dans l'interprétation de la microscopie optique rend difficile celle des images enregistrées en microscopie électronique.

Nous nous proposons de rappeler cependant les caractéristiques de ces différentes cellules en insistant sur les cellules beta.

1) Les cellules beta :

Ce sont les plus nombreuses, de 6 à 12 microns de diamètre. Elles siègent au centre de l'îlot. Elles présentent un pôle sécrétoire, chargé de granulations, au contact du capillaire, et une base contenant le noyau rond ou ovale, avec ou sans nucléole.

La microscopie électronique retrouve les différents éléments d'une cellule sécrétoire. Le granule reste le meilleur élément d'identification.

Le granule beta peut revêtir plusieurs aspects selon le stade de maturation :

- le granule jeune, miniature, est formé d'une masse dense arrondie, entourée d'une membrane fine de la même taille que le granule.
- plus le granule mûrit, plus la masse noire se condense jusqu'à former de petits cristaux. Ces cristaux ont une structure périodique avec alternance de bandes claires et sombres.

Ces granules se forment dans l'appareil de Golgi où ils sont immatures. Ils migrent vers le pôle sécrétoire vasculaire. Là, les membranes granulaires et cellulaires se fondent avec expulsion des cristaux dans le milieu extracellulaire.

Reste le problème encore inexpliqué de la présence de deux sortes de cellules beta : celles à cyto clair et celles à cyto sombre.

2) Les cellules A1 :

encore appelées α argyrophiles métachromatiques, ou cellule D de BLOOM.

Elles siègent à la périphérie de l'îlot. Les granules existent sous deux formes : le granule immature et granule mûr.

3) Les cellules A2 :

ou encore α non argyrophiles et non métachromatiques. Les granulations sont plus grosses, claires, formées d'une substance grisâtre entourée d'une fine membrane.

Restent les cellules de type identique mais agranulataires dont l'origine n'est pas précisée, cellules en début de cycle ou cellules ayant excrété leurs granules ?

4) Les cellules à cytoplasme riche en mitochondries :

Ces cellules formées de mitochondries gonflés n'ont pas de rôle établi avec certitude. Elles pourraient avoir des rapports de filiation avec les cellules centroacineuses et les cellules canaliculaires qui prennent parfois un aspect comparable.

On peut rapprocher de ces cellules de transition, certains éléments qui gardent une double potentialité, leur pôle acineux étant de type exocrine et leur pôle périphérique contenant des granulations. Serait-ce une illustration de "la théorie du balancement" de LAGUESSE ? (5).

5) Les cellules nerveuses :

Elles sont disposées à la périphérie des îlots où existent des fibres amyéliniques, mais il n'existe pas d'étude sur les rapports qui pourraient exister entre les fibres et les différents types cellulaires du pancréas endocrine.

Ils sont encore à rappeler ce que FEYRTER (8) a décrit sous le nom de "cellules claires". Les éléments de cet "Insuloïen Gongorgau" se rapprochent beaucoup des cellules insulaires. Mais cette notion s'est encore étendue et l'on a décrit des cellules claires au niveau des bronches, de l'appareil urogénital, d'où la notion de "système endocrine diffus" ou "système des cellules claires", dont l'origine pourrait se situer au niveau de la crête neurale. Ces notions ne sont peut être pas sans intérêt en matière de pathologie tumorale Langerhansienne ?

Il semble nécessaire de rappeler des données qui apportent l'histoenzymologie.

ARVY (I), WEGMANN et PETKOV (IO) ont fait dans ce domaine des recherches importantes dont il ressort ceci :

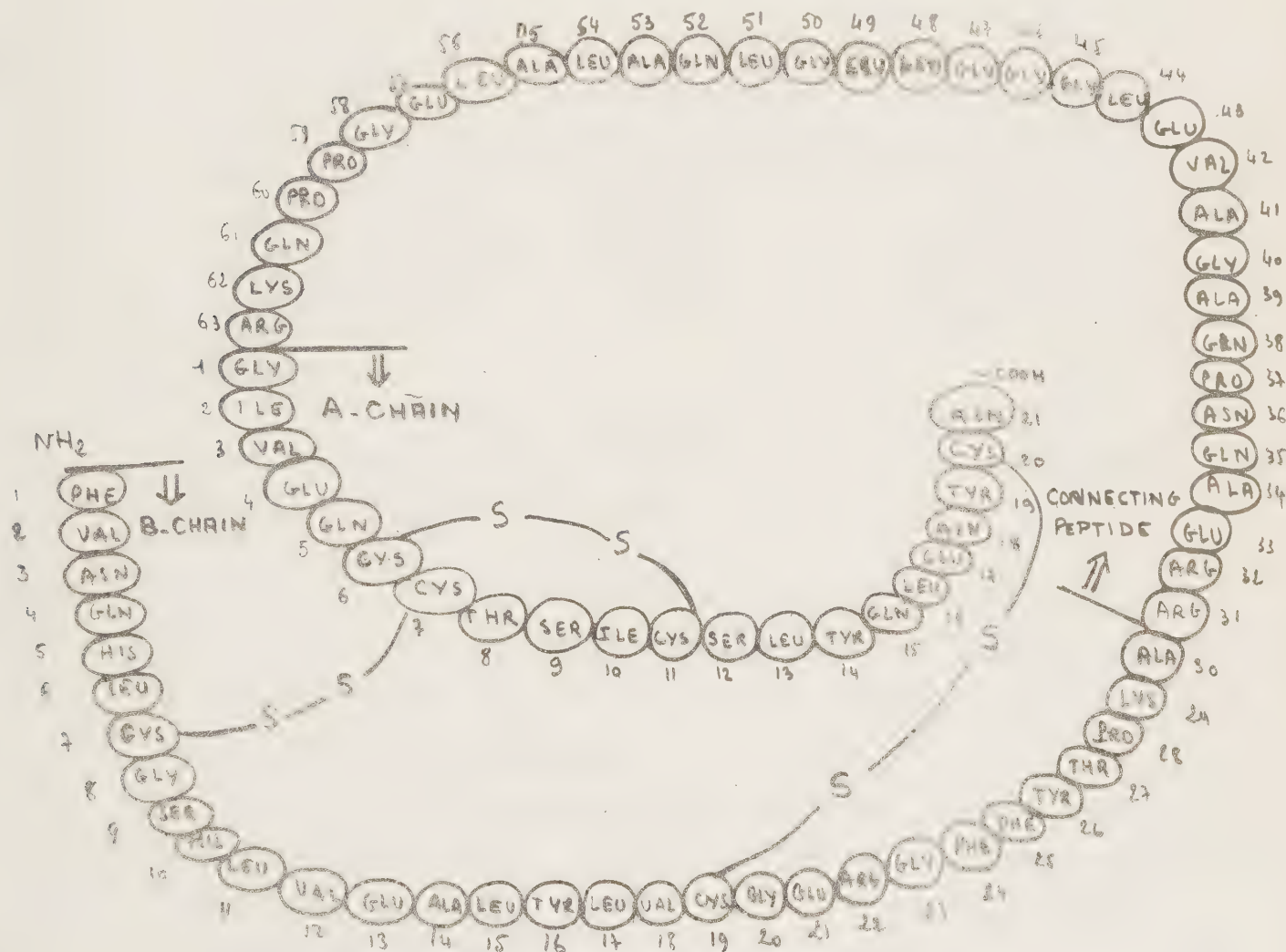
- ~ il existe une activité importante des enzymes de la voie des pentoses et de la glycolyse aérobie.
- ~ les enzymes de la glycolyse anaérobie, ou du cycle de Krebs, ont une activité moindre.
- ~ tous les enzymes du métabolisme des glucides sont présents sauf la glucose-6-phosphatase pourtant réputée spécifique de la cellule beta dans les autres espèces et responsable de la sécrétion et régulation de l'insuline.

D'autre part, il semble peu probable qu'il existe une relation directe entre un système enzymatique particulier et une sécrétion définie.

B) Synthèse de l'Insuline .

L'unanimité n'est pas encore faite sur les mécanismes intimes de la sécrétion de l'insuline

(20) Cependant, si certains pronent encore la synthèse parallèle des deux chaînes avec création ultérieure des ponts disulfures, il est plus séduisant et plus facile de retenir la théorie suivante : l'insuline serait synthétisée à partir d'une grande chaîne polypeptidique convertie en insuline par protéolyse (18), les travaux de STEINER confirment l'hypothèse de cette proinsuline (35). CHANCE en donne l'image suivante (II) :



Il semble qu'il y ait une rupture enzymatique d'une liaison Arginine-Glycine libérant la chaîne A puis rupture de la liaison Arginine-Alanine libérant la chaîne B.

C) L'insulino-sécrétion :

L'Insuline est sécrétée au niveau du pancréas. C'est une sécrétion endocrine. En effet, chez un animal pancréatoprive diabétique, la greffe d'un pancréas au cou répare le diabète. Cette sécrétion se fait au niveau des cellules beta des îlots de Langerhans. La destruction des cellules beta par l'Alloxane entraînant un diabète en est une preuve.

Sur le plan cellulaire, la microscopie électronique permet de suivre les différentes phases de l'insulino-sécrétion (24). L'insuline est stockée sous forme de sacs au niveau des cellules beta. La synthèse s'effectue dans l'ergastoplasme porteur de ribosomes qui permettent l'information génétique. Les feuillettes de l'ergastoplasme s'écartent, contenant une substance amorphe, jusqu'à former des sacs ergastoplasmiques. Puis ces sacs migrent vers la surface des cellules et libèrent le granule dans la circulation où il est dissous, le passage des membranes basales et endothéliales se faisant sans doute sous l'action d'un système enzymatique lytique.

Il faut 30 minutes pour épuiser la réserve en insuline d'une cellule beta et 6 heures pour la recharger. La sécrétion quotidienne semble être de 40 unités environ.

La régulation de l'Insulino-sécrétion.

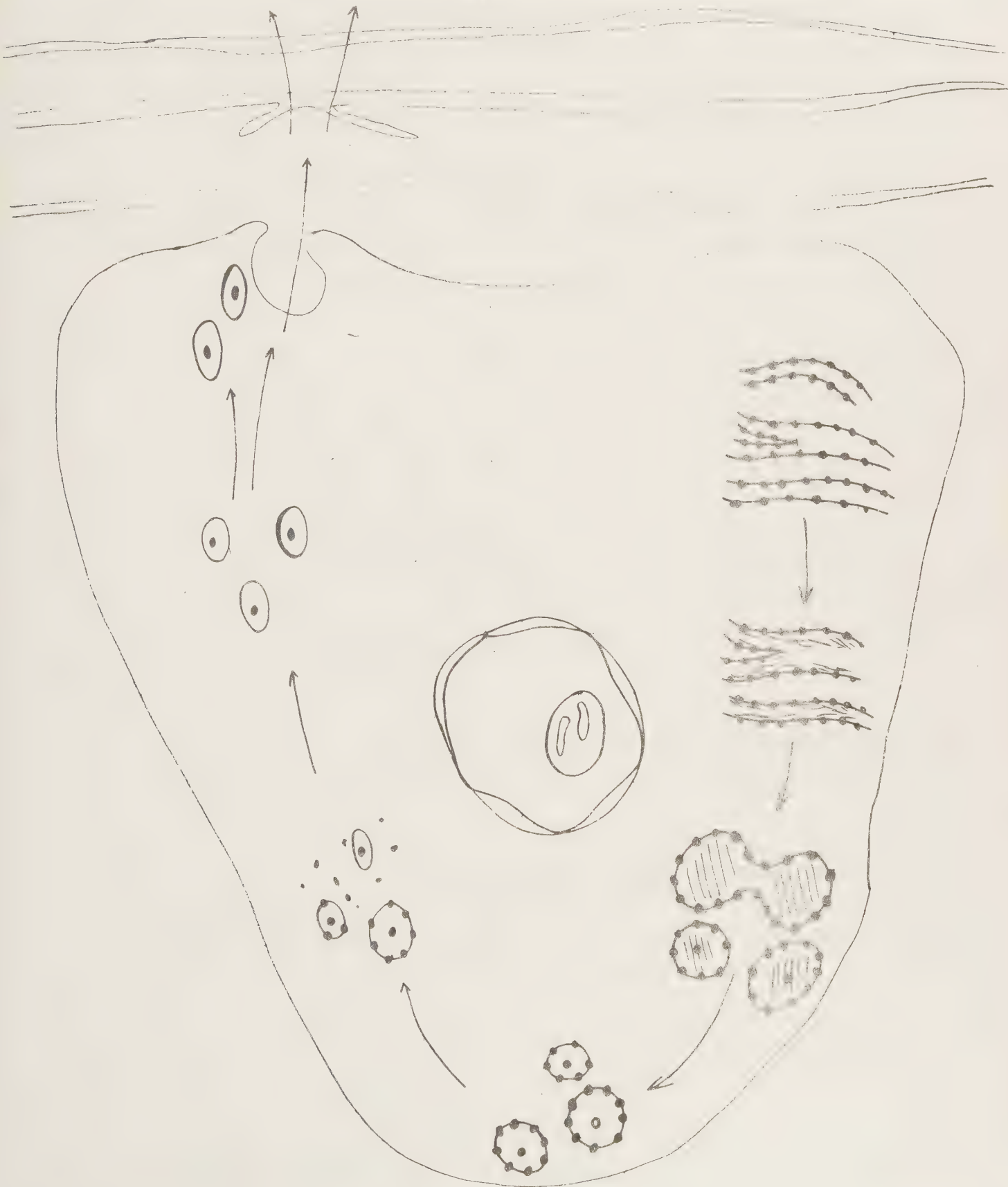
Divers éléments interviennent dans la sécrétion de l'insuline. Le glucose est le facteur le plus important.

- Le glucose :

Diverses expériences ont prouvé l'importance du taux du glucose. La perfusion avec du sérum glucosé d'un pancréas greffé au cou, se traduit par une hypoglycémie. Cet ajustement se fait par libération appropriée d'insuline.

Outre le taux, la voie d'administration du glucose influe sur la réponse. CONARD (12) montre que l'utilisation du glucose est plus élevée après charge orale qu'insjection intraveineuse. Des dosages d'insulinémie permettent

Représentation schématique des modifications ultimes
de la formation du stockage et de la libération
dans le pancréas de rat, d'après LACY



d'affirmer que l'assimilation plus rapide du glucose per os est sous la dépendance de l'insuline; ceci a fait rechercher un facteur responsable, à glycémie égale, de cette insulino-sécrétion.

Une origine gastrique est éliminée (29). En effet, l'apport du glucose par sonde duodénale entraîne les mêmes effets; une origine hépatique semble improbable car chez des sujets porteurs de shunt portocave, on observe les mêmes résultats; un facteur digestif d'origine hormonale est sans doute responsable. Cependant, l'accord n'est pas fait sur ce point. L'acide chlorhydrique, la sécrétine, la cholecystokinine-pancréozynine, la gastrine ont fait l'objet d'études diverses qui ne permettent pas une conclusion certaine.

Le glucagon lui aussi intervient dans la sécrétion de l'insuline. FOA et COLL. (16) les premiers, constatent que l'administration de Glucagon détermine l'apparition d'une substance abaissant la glycémie dans le sang périphérique. SAMOLS, MARRI et MARKS (31) (32) ont, eux, démontré que l'injection de glucagon entraînait une augmentation de l'insulinémie, laquelle survenait avant toute modification de la glycémie. Il ressort de nombre de travaux que le glucagon a un effet insulino génétique, mais la nature de cet effet n'est pas encore précisée.

- D'autres sucres, outre le glucose, augmentent la sécrétion d'insuline : ainsi le fructose (17), le mannose, le ribose (33).

- Certains acides aminés ont une action sur l'insulino-sécrétion. L'arginine et la leucine très actifs, leur injection par voie veineuse entraînant une sécrétion d'insuline (15). De là sont nés les tests à l'Arginine et la Leucine.

- L'effet des graisses sur l'insulinémie est mal connu.

- Au cours de l'effort musculaire les besoins énergétiques sont accrus, l'utilisation du glucose augmente,

mais l'insulinémie n'augmente pas. Au contraire, HONTER et TOKKAR estiment qu'il y a hypoinsulinémie; ce qui évite l'hypoglycémie.

Restent les facteurs neurohormonaux qui ont une action importante sur l'insulinosécrétion. L'unanimité n'est pas faite quant à l'action du pneumogastrique. La vagotomie entraînerait une chute de l'insulinosécrétion, la stimulation du X une augmentation. L'action de l'adrénaline est complexe. Globalement, elle inhibe la sécrétion d'insuline que provoque une hyperglycémie. Cet effet inhibiteur est dû aux récepteurs α . En effet, si l'on masque ces récepteurs, l'activité beta se découvre : cette dernière, elle au contraire, active la sécrétion d'insuline. Ceci implique deux sites de réception au niveau des cellules beta des îlots.

L'hormone de croissance augmente l'activité des cellules beta lors de stimulation glucosidique (28).

L'injection intra-veineuse de 3' 5' AMP cyclique augmente le taux d'insulinémie (26).

Les Corticoïdes : les études pratiques à ce jour ne permettent pas d'affirmer que le cortisol puisse avoir un rôle sur l'insulinosécrétion.

Quant à l'augmentation de la sécrétion d'insuline chez la femme enceinte après stimulation glucosique, elle ne connaît pas d'explication certaine (23). Une hormone placentaire lactogène (22) a été invoquée; mais si la croissance insulinique après glucose coïncide avec une élévation de la H.P.L. (34) elle détermine parallèlement une diminution de l'utilisation périphérique du glucose.

FACTEURS INTERVENANT SUR L'INSULINOSECRETION
=====

STIMULANT

Glucose
Fructose
Mannose
Ribose

→

L, Leucine
Arginine

→

Glucagon
STH
ACTH
Glucostéroïdes
Thyroxine
Oestrogène
Isopropyl Noradrénaline

→

Anticorps anti-insuline →
Sulfamides hypoglycémiants →
Stimulation du X →
ATP →

Ca ++
Mg ++
K +

→

FREINANT

Jeûne
2-désoxyglucose
Glucosamine
d-Mannoheptulose

←

Insuline
Adrénaline
Noradrénaline

←

Diazoxide
Vagotomie
Hypoxie

←

D) Structure de l'Insuline .

L'Insuline est un polypeptide que l'on a décrit formé de deux chaînes A et B. La chaîne A est faite de 21 acides aminés, la chaîne B de 30. Les deux chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures, un entre les cystéïnes N° 7 de chaque chaîne, l'autre entre la cystéïne N° 20 de la chaîne A et la cystéïne N° 19 de la chaîne B. De plus, un pont intra-caténaire existe entre les cystéïnes 6 et 11 de la chaîne A.

Chaque chaîne est enroulée en spirale, la chaîne A à gauche, la B à droite.

Des formes monomères peuvent s'unir entre elles par l'intermédiaire d'atome de zinc.

Le poids moléculaire du monomère est de 6 000.

Relation, structure, activité :

Certains groupements d'acides aminés sont indispensables à l'action de l'Insuline.

- ainsi les 5 acides aminés C terminaux de la chaîne A, avec surtout l'Asparagine C terminale,
- ainsi l'Alamine C terminale de la chaîne B.

Une altération de la structure secondaire peut rendre l'insuline inactive : ainsi la suppression des ponts disulfures.

Cependant, après individualisation des chaînes, il persiste une activité insulinique sur la graisse apididy-maire de rat pour la chaîne B (LANGDON 1960) et une activité insulinique sur le diaphragme de rat pour la chaîne A (BRINKHOFF 1964) d'où l'hypothèse séduisante mais par trop simpliste d'une action préférentielle pour chaque chaîne, lipogénèse pour la chaîne B, glycolyse pour la chaîne A.

II ACTIONS DE L'INSULINE : =====

A) Devenir de l'Insuline :

L'insuline circulante existe sous deux formes, libre et liée.

L'insuline libre traverse les résines échangeuses d'ions, migre avec l'albumine et les alpha I à l'électrophorèse; elle est inactivée par le sérum antiinsuline, active sur le diaphragme de rat et le tissu adipeux, elle augmente après charge en glucose à jeun.

L'insuline liée migre avec la beta I et alpha à l'électrophorèse. Elle semble liée à une protéine basique chargée positivement. Elle n'est pas inhibée par un sérum antiinsuline, elle diminuerait après une charge en glucose. Elle serait conjuguée au niveau du foie.

Le catabolisme de l'insuline est rapide. On situe sa demi vie à 20-30 minutes. Il serait sous l'action d'un système enzymatique, tout d'abord action de la glutathion insuline transhydrogénase effectuant une rupture des ponts, puis les carboxypeptidases types insulinasés hépatiques, rénaux, ou musculaires, qui dégraderaient les chaînes maillon par maillon. De plus, il existerait une peptidase contenue dans le tissu adipeux agissant sur des sites électifs.

Rappelons ici la présence d'inhibiteurs de l'insuline : réagines traduisant une allergie, anticorps neutralisant de type précipitinique, voire des substances simples comme l'arginine.

B) Actions physiologiques et biochimiques de l'insuline :

L'insuline agit en stimulant la synthèse d'enzymes. Elle agirait sur le substrat protéique à deux niveaux du métabolisme de l'ARN messager, au niveau de la synthèse par répression, et au niveau de la lecture de ARN messager par les ribosomes.

L'AMP cyclique est au centre des phénomènes d'activation et d'inhibition des enzymes. En effet, l'AMP cycli-

que activé, intervient à presque tous les stades de la glycogénolyse et de la lipolyse. L'inactivation de l'AMP cyclique se fait sous l'influence d'une phosphodiesterase. L'insuline active cette phosphodiesterase.

Ainsi, l'insuline en inactivant l'AMP cyclique favorise la transformation des sucres du métabolisme intermédiaire et permet leur mise en réserve sous forme de substances glycogéniques et lipidiques.

1) Action sur le métabolisme glucidique :

L'insuline est hypoglycémisante. Elle agit à plusieurs niveaux :

~ ~ elle favorise le passage du glucose à travers la membrane cellulaire. Et, si classiquement la cellule cérébrale fait exception, les travaux de RAFAELSEN semblent mettre cette affirmation en doute. L'insuline agirait sur la barrière cellulaire en levant l'inhibition qu'une lipoprotéine exerce sur le transporteur du glucose.

~ ~ elle augmente l'oxydation du glucose en CO_2 et H_2O . Elle agit en effet sur tout enzyme de la glycolyse : glucokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase, en inhibant d'autre part la glucose 6-phosphatase.

~ ~ elle augmente les réserves glycogéniques en activant la glycogénosynthèse et en inhibant la glycogénolyse par l'intermédiaire de l'AMP cyclique.

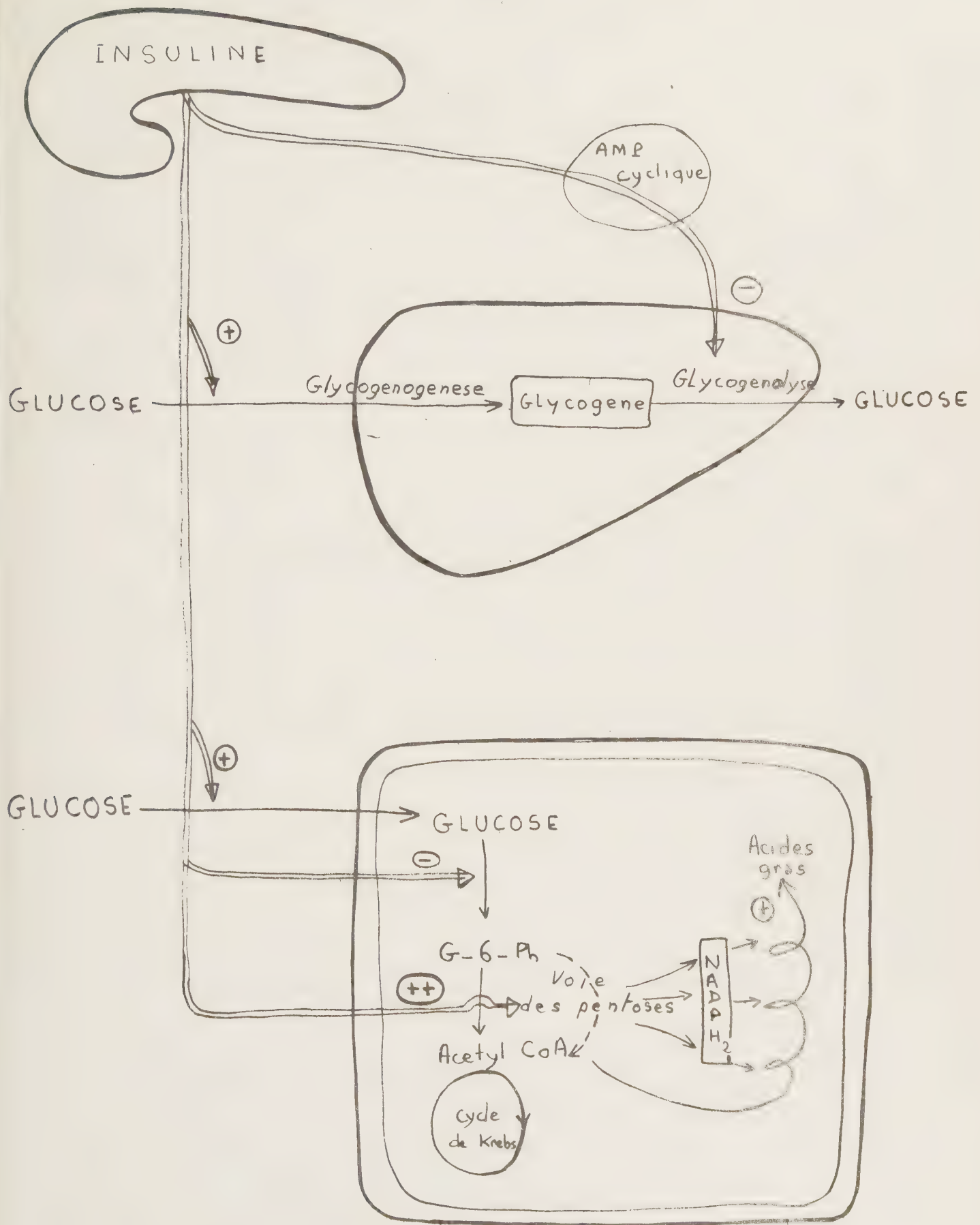
~ ~ elle favorise la formation des enzymes de la voie des pentoses qui fournissent le NADP nécessaire à la synthèse des acides gras.

2) Action sur le métabolisme lipidique :

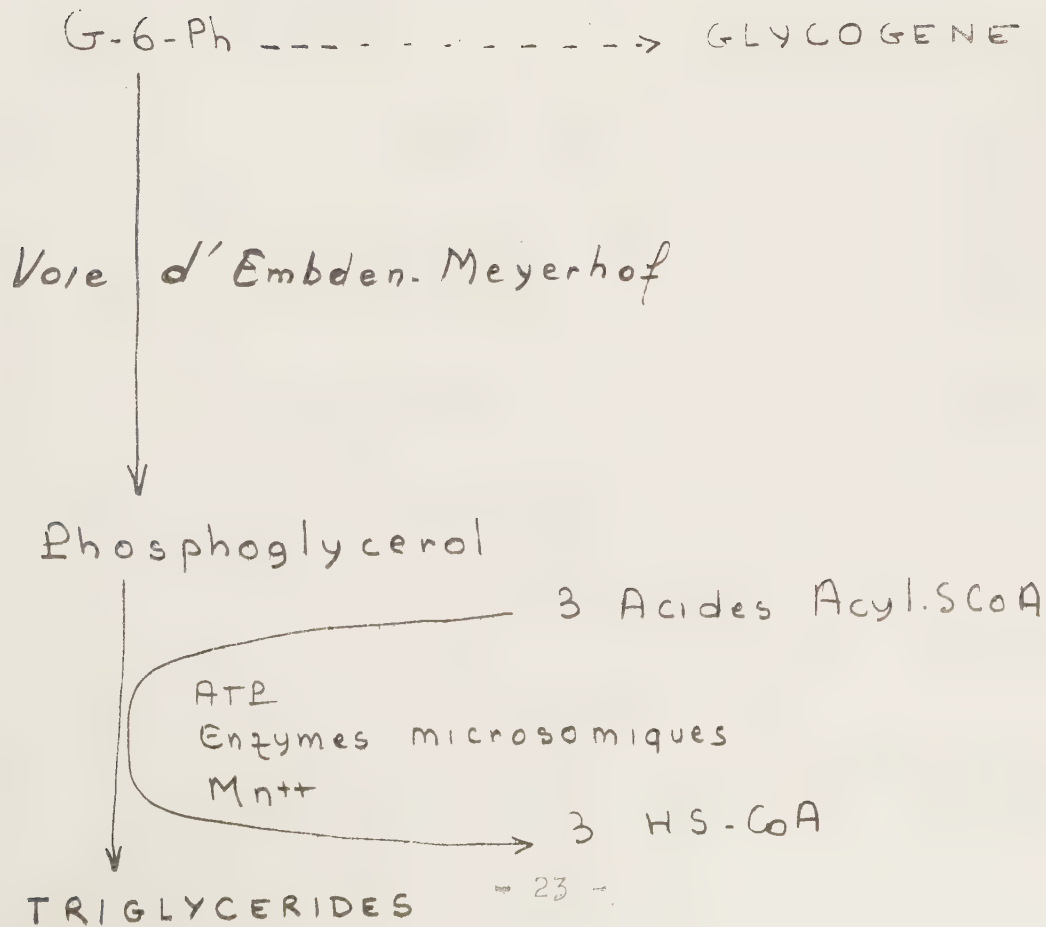
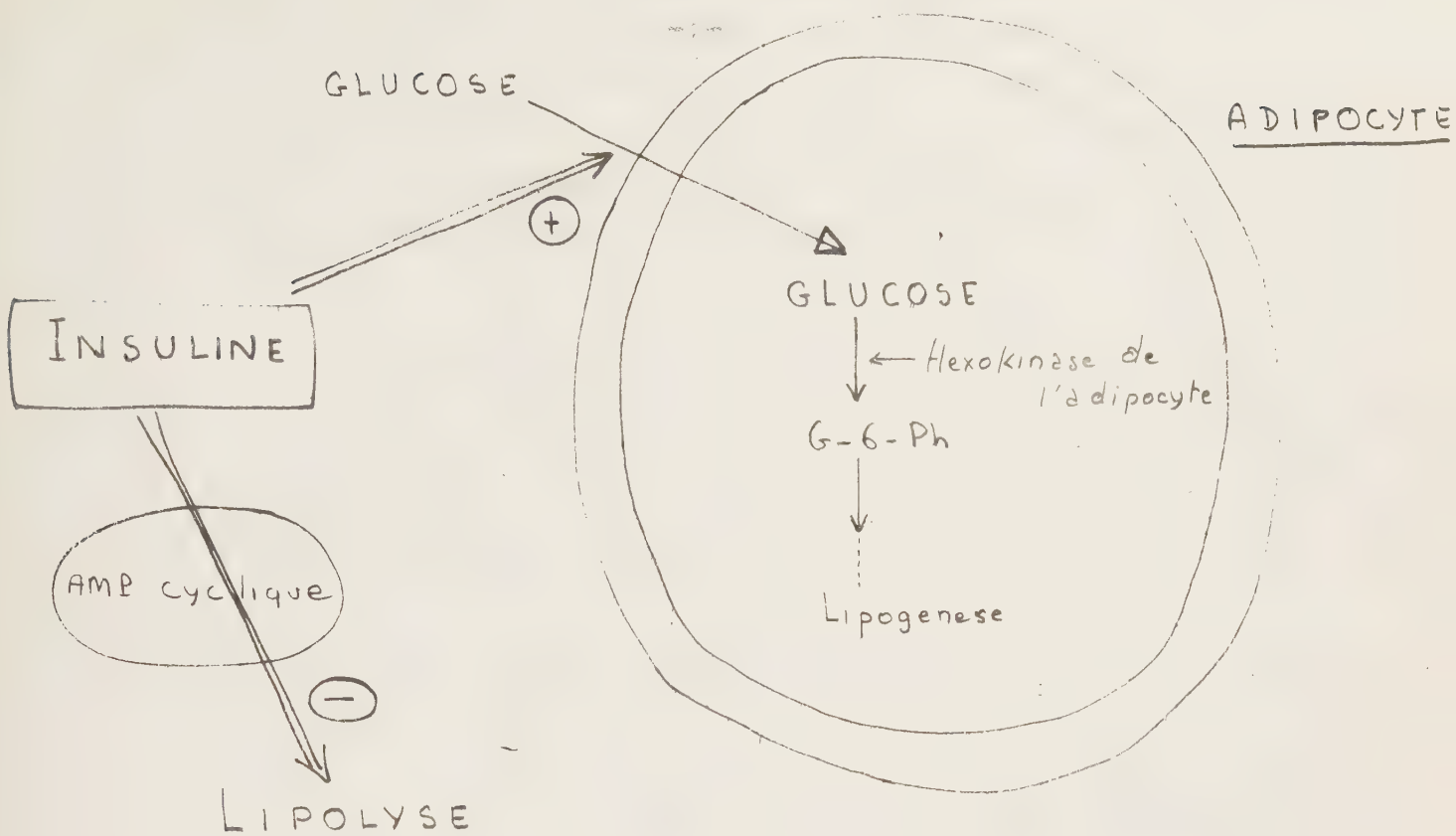
L'insuline favorise la lipogénèse et inhibe la lipolyse.

L'action de l'insuline sur le tissu adipeux, serait pour RENOLD et Coll. (30) une action de transport transmembranaire du glucose. L'adipocyte possède une activité hexokinase très importante; ceci permet, grâce à l'insuline, une formation massive de G 6 Phosphate qui est utilisé pour la

ACTION SUR LE METABOLISME GLUC



ACTION SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE



lipogénèse. Cette activité de l'insuline serait augmentée par les hormones thyroïdiennes (ZANHD) (37).

Outre cette action transmembranaire, l'insuline aurait une action sur la pinocytose, sur la modification du potentiel transmembranaire, sur l'augmentation de l'incorporation d'autres substances dans l'adipocyte, tels les acides aminés.

L'insuline augmente la synthèse des acides gras en activant la malonyl CoA synthétase et en augmentant le taux des enzymes de Wakil et du NADPH. Parallèlement, l'insuline augmenterait la transformation du phosphoglycéraldéhyde en phosphoglycérol nécessaire à la formation des glycérides essentiels des graisses neutres.

Elle diminue la lipolyse en inactivant l'AMP cyclique nécessaire à l'activité des lipases.

Au total :

- l'insuline augmente la masse adipeuse par lipogénèse et par là même, le tissu adipeux capte l'excès d'insuline.

- la diminution de la lipolyse permet une utilisation plus importante du glucose par les tissus, sous l'effet de l'insuline.

3) Action sur le métabolisme protéique :

L'insuline favorise les synthèses protéiques.

- l'accroissement de l'anabolisme protéique est indépendant de l'accroissement du métabolisme glucidique.

- L'insuline agirait :

- soit en favorisant la pénétration intracellulaire des amino-acides.

- soit plutôt directement sur la synthèse intracellulaire des protéines, au niveau des microsomes où les acides aminés sont intégrés dans la chaîne polypeptique.

4) Autres actions :

L'insuline augmente la perméabilité cellulaire du chlore, diminue celle du sodium et du potassium.

Elle augmente la sortie du sodium et l'entrée du potassium, d'où une augmentation du rapport $\frac{\text{potassium}}{\text{sodium}}$ intra-cellulaire.

En outre, elle augmente la synthèse de l'urée au niveau du foie et diminue le taux du phosphore inorganique du sérum.

Au total, l'insuline possède un certain nombre d'actions métaboliques. Mais elle reste avant tout l'hormone hypoglycémisante. Les tumeurs des cellules beta langerhansien-nes induisant une hyperinsulinémie, vont donc se traduire par une hypoglycémie.

C) Conséquences métaboliques de l'hypoglycémie :

Elles sont dominées par les conséquences sur le métabolisme cérébral.

La cellule cérébrale consomme presque exclusivement du glucose. C'est sa source d'énergie. Un dysfonctionnement de l'apport en glucose se traduit par une diminution de la consommation en oxygène.

Les relations entre l'insuline et le métabolisme de la cellule cérébrale ne sont pas toutes bien connues. L'action de l'insuline sur la pénétration du glucose dans la cellule cérébrale a fait récemment l'objet de recherches. Les travaux de RAFAELSEN font jouer un rôle à l'insuline, qui va à l'encontre des théories classiques, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée. GOTSTEIN et Coll. et BUTTERFIELD et Coll. ont montré l'existence dans la cellule cérébrale d'un seuil d'utilisation du glucose, mais ce seuil serait ici plus bas et plus lentement modifié par l'insuline que dans les autres cellules. Le glucose capté ne serait pas utilisé directement mais transformé en lipides ou incorporé dans le pool des amino-acides.

En cas d'hypoglycémie, il existe un système tampon réalisé par l'augmentation du débit vasculaire venant réduire l'effet de la diminution de concentration. Cependant, lorsque le système est dépassé, la consommation de l'O₂ diminue.

HIMWICH a établi une "succession schématique" des accidents hypo-glycémiques selon la consommation cérébrale en O_2 .

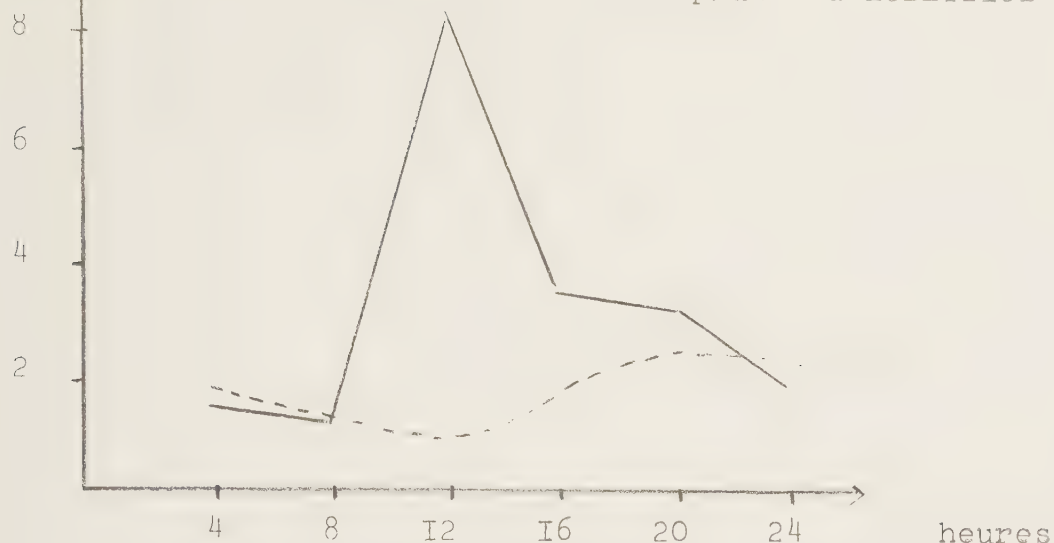
- la consommation normale est de 3,3 ml/Mn pour 100 g de cerveau. A ce stade peuvent apparaître faim, sueur, désordres neuro-végétatifs,
- pour 2,6 ml/Mn apparaissent les signes de souffrance temporo-corticale, confusion, délire, irritabilité, puis corticale avec diplopie.
- à 2 ml/Mn, on observe un coma hypertonique avec signe de Babinski. Ce sont les stades sous cortical et mésencéphalique. Puis si la consommation s'abaisse encore, on atteint le stade prémyélencéphalique, puis terminal avec spasmes d'extension, signes de décérébration, réflexes globaux, abolition des cornéens.

Pour une glycémie nulle, il reste une indépendance de 90 minutes au cerveau. Ce dernier construit environ 2 grammes de glucose en réserve. La consommation, faible en période de coma, permet une survie de 90 minutes. Cependant, le glucose n'est pas le seul élément intervenant en cas d'hypo-glycémie. Ainsi, les modifications du débit cérébral propre à chaque individu, les perturbations électrolytiques (FINDLEY a étudié les mouvements du sodium et du potassium au cours du coma hypoglycémique), les taux de kaliémie, la perméabilité de la barrière neuro-cérébrale, mais surtout les taux circulants de l'insuline plasmatique. En effet, si l'on admet la théorie de RAFAELSEN, à glycémie égale, la souffrance serait moindre pour un taux d'insuline plus élevé.

Outre l'atteinte cérébrale, l'hypoglycémie a des conséquences notables sur le métabolisme des glandes endocrines. Le résultat en est la sécrétion d'hormones qui tendent à neutraliser l'hypoglycémie. Parmi les hormones hyperglycémiantes, les catécholamines et surtout l'adrénaline sont les plus rapidement secrétées.

mg/24 H.

Ce schéma emprunté à LUBETZICI le montre (27) .



Les corticostéroïdes sont eux aussi augmentés par l'hypoglycémie : témoin l'augmentation du taux urinaire des 17 hydroxocorticostéroïdes.

Les taux de S T H sont considérablement augmentés en cas d'hypoglycémie, mais cette hormone serait surtout sensible à la quantité de glucose métabolisé par le cerveau.

Le glucagon est lui aussi libéré par le pancréas lorsque chute la glycémie. La réaction est rapide et quantitativement importante, bien appréciée par le dosage au niveau de la veine porte.

27

Reconnaître une hypoglycémie organique est souvent difficile. Un certain nombre d'éléments cliniques permettent de suggérer le diagnostic que viennent confirmer les données biologiques.

I - LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'hypoglycémie organique réalise des tableaux cliniques divers et variés. Les troubles neuropsychiques dominent cet éventail séméiologique. La difficulté du diagnostic explique le retard avec lequel il est fréquemment posé. Trois sortes de circonstances cliniques permettent de rechercher une tumeur hypoglycémisante :

- devant des signes majeurs, évoquant une hypoglycémie organique.
- devant des signes mineurs, insuffisants pour parler d'organicité mais qui déclenchent les investigations qui mèneront au diagnostic.
- devant des signes traduisant non pas l'hypoglycémie, mais la tumeur causale.

A) Les signes majeurs :

Ils sont dominés par les signes neuropsychiques. Eux seuls orientent sur le plan clinique vers une cause organique. Mais ils réalisent parfois des tableaux trompeurs.

BOUDIN et Coll. (47) distinguent des manifestations paroxystiques et d'autres permanentes (ou chroniques).

LES ACCIDENTS PAROXYSTIQUES :

Ils sont neurologiques ou psychiâtriques.

I) Le coma :

Il est fréquent, observé 17 fois sur 21 maladies chez MOULLE (107), 13 fois sur 17 pour BUQUET (82), 23 fo

sur 33 malades de ASSAN et Coll. Notre malade a présenté un coma à deux reprises. Il réalise un coma polymorphe. Classiquement, c'est un coma calme, profond, avec parfois contracture musculaire, sans signe de localisation neurologique, avec souvent un signe de Babinski bilatéral. Le faciès est alors couvert de sueur, les yeux en mydriase, le regard fixe, le pouls est rapide, la respiration régulière, il existe souvent une hypothermie. Surtout, il guérit rapidement par injection par voie veineuse de sérum glucosé hypertonique.

2) Les crises convulsives :

Retrouvées dans 1/3 des cas environ, 9 sur 21 chez MOULLE, 9 fois sur 17 pour HUGUET, 8 fois sur 33 malades de ASSAN et Coll.

Elles peuvent revêtir divers aspects, généralisés le plus souvent, certaines s'accompagnent d'une perte de connaissance. MOULLE décrit un cas d'état de mal.

L'E.E.G. peut alors montrer des signes en foyer, surtout de la région temporale. Cependant, l'aspect le plus fréquent est celui d'une souffrance cérébrale diffuse avec rythme lent thêta ou delta au moment de la crise.

3) Les autres troubles neurologiques paroxystiques :

Ils peuvent revêtir l'aspect de paralysies d'origine cérébrale posant le problème d'une origine vasculaire ou tumorale : ainsi les hémiplésies, monoplésies, quadriplésies, paraplésies et même paralysie faciale.

Les troubles visuels sont fréquents, en particulier la diplopie survenue à l'effort, présente chez notre malade, mais aussi des troubles de la déglutition, de la parole, des troubles sensitifs.

Ces épisodes s'inscrivent parfois dans le cadre d'une autre atteinte neurologique.

4) Les troubles psychiques :

paroxystiques sont très fréquents. Ils réalisent surtout des troubles du comportement, état pseudo-ébrio, accès d'agressivité, d'irritabilité, de confusion avec hallucination, voire tentative d'autolyse. Notre patient se

sentait "capable de faire n'importe quoi".

Ces accidents neuropsychiques polymorphes font considérer parfois ces malades comme du ressort de la neuropsychiâtrie, voire de l'internement.

LES ACCIDENTS PERMANENTS :

BOUDIN désigne ainsi les complications de l'hypoglycémie, les manifestations séquellaires qui peuvent être définitives.

1) Les manifestations neuropsychiques :

Elles sont nombreuses et polymorphes. Ce sont les états psychotiques, névrotiques et démentiels. Il convient de distinguer ceux qui régresseront après traitement et ceux qui persisteront.

50 % environ de ces manifestations resteront à type de séquelles, ceci étant lié à la durée de l'hypoglycémie. C'est dire l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Peuvent se rencontrer, des signes évoquant "la schizophrénie, le comportement maniaque, la démence", mais encore des difficultés d'adaptation socioprofessionnelle, une altération des qualités mnémotechniques.

2) Les atteintes musculaires :

La plus classique des atteintes musculaires, l'amyotrophie hypoglycémique est relativement rare. Elle touche les extrémités, surtout les interosseux; elle survient après une crise sévère associée ou non à d'autres manifestations neurologiques; elle est pratiquement définitive au départ du traitement. L'électromyogramme est de type neurogène.

La myosite dégénérative décrite par LEVRAT et Coll. (94) attribuée à une carence glycogénique serait une topographie plutôt rhizomélique.

3) Les atteintes cardiovasculaires :

L'unanimité n'est pas faite sur les incidences cardiovasculaires de l'hypoglycémie tumorale.

RAUTUREAU dans sa thèse (I20) estime que l'hypoglycémie augmente le risque cardio-vasculaire (76). D'autres auteurs parlent d'hypoglycémies révélées par un angor. LAURENT, sur une série de 849 cas, ne retrouve que 0,3 % à 0,4 % d'infarctus myocardique et 2 cas seulement d'anomalies de l'électro-Cardiogramme.

PANCHENKOV (II4) a observé pour sa part, une correction d'hypertension artérielle pour adénectomie.

Nous pouvons ainsi évaluer l'éventail des signes témoignant de l'hypoglycémie organique, et par là même de la gravité de cette affection et des difficultés de son diagnostic.

Un certain nombre de points capitaux restent à souligner :

-- les circonstances de survenue sont caractéristiques par leur spontanéité, leur horaire, à jeun le matin, en fin de nuit, loin des repas. Notre observation s'inscrit à l'encontre de cette affirmation : jamais de crise à jeun, mais 2 à 3 heures après un repas.

-- la régression apportée par le petit déjeuner, l'ingestion de sucre, l'injection de glucose par voie veineuse.

-- ou par contre, le caractère favorisant des exercices augmentant la consommation du glucose : effort musculaire comme c'est le cas dans notre observation, jeûne avant un examen endoscopique, prise de sulfamides hypoglycémifiants, période prémenstruelle, grossesse.

A ce propos, BOUDIN (46) "la période d'activité génitale serait favorable à l'extériorisation d'un hyperinsulinisme latent, par rupture d'équilibre entre l'insuline d'une part et le couple hypophyso-surrénalien d'autre part". Mais ces accidents hypoglycémiques n'interfèrent en aucun cas

ni sur le développement de la grossesse ni sur le fœtus.

— les signes neuropsychiques sont les plus importants, mais ils sont aussi un des meilleurs arguments en faveur de l'origine tumorale de l'hypoglycémie. En effet, l'association "attaque nerveuse ou gastro-intestinale survenant à jeun, disparition des troubles par l'administration de glucose par voie veineuse ou digestive, existence d'une glycémie à jeun inférieure à 0,50 ‰ à plusieurs examens", réalise la triade annoncée par WIPPLE en 1938, témoignant d'une tumeur langerhansienne,

B) Les signes mineurs :

Ils sont de deux ordres :

1) Les petits signes de l'hypoglycémie :

Ils traduisent la réponse adrénalitique. Ils sont banaux et non spécifiques. Leur valeur vient de ce qu'ils orientent vers l'hypoglycémie mais leur seule présence reste insuffisante pour parler d'organicité.

Ainsi peut-on observer :

— des fringales, sensations de faim impérieuse, "hunger disease" des anglo-saxons, avec ou sans crampes épigastriques, réalisant parfois un véritable syndrome ulcéreux ("hunger pain").

— des accès de pâleur ou d'érythrose avec sueurs profuses et froides, un tremblement, un dérobement des jambes, une tendance au vertige, une asthénie physique et psychique.

— des accès de tachycardie, une élévation tensionnelle passagère.

2) L'obésité :

La constatation d'une obésité, en rapport avec l'ingestion alimentaire compensatrice est de bonne valeur diagnostique. HUGUET la tient pour indiscutable si elle est de constitution progressive et récente.

C) Les autres manifestations cliniques :

Le diagnostic d'hypoglycémie tumorale pourra être évoqué non pas sur les signes d'hypoglycémie, mais sur la découverte d'un syndrome tumoral.

~ ~ Il est rare que la palpation de l'abdomen retrouve une tuméfaction ou une hépatomégalie métastatique. De même un ictère rétentionnel peut faire penser à un insulino-
me mais il n'y a là que présomption et l'intérêt de ces signes est d'amener à pratiquer les investigations qui permettront le diagnostic.

~ ~ Il a été décrit dans quelques observations privilégiées une hypoglycémie organique, associée à un syndrome carcinoïde, tous deux liés à la même tumeur (I37) (I38).

~ ~ Notons encore la possibilité d'ulcères digestifs et de diarrhée posant alors le problème d'une association à un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON ou de VERNER-MORISSON.

~ ~ Enfin, l'insulinome peut se présenter dans le cadre d'une hyperendocrinie si l'hypercorticisme est rare, les troubles de la fonction sexuelle sont retrouvés dans 4 % des cas de LAURENT. Ils sont à type de perte de la libido avec impuissance sexuelle chez l'homme. On décrit encore des cas d'hyperparathyroïdie et de goitre le plus souvent dysthyroïdien.

II - LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

=====

Si les éléments cliniques que nous venons d'exposer orientent vers le diagnostic d'hypoglycémie organique, c'est à la biologie qu'il faut s'adresser pour affirmer l'hypoglycémie, son origine organique, et l'hyperinsulinisme qui caractérise les tumeurs hypoglycémiantes langerhansiennes.

A) Comment affirmer l'hypoglycémie .

Les épreuves de jeûne.

I) La mesure de la glycémie à jeun est un examen
fondamental,

- le sang doit être recueilli sous fluorure de sodium qui inhibe la glycolyse globulaire,

- le dosage de la glycémie peut se faire de diverses manières. Les bandelettes à la glucose oxydase sont pratiques, rapides et ne demandant qu'une goutte de sang. Le laboratoire est bien sûr plus précis. Encore faut-il connaître la technique utilisée, certains mesurant en réalité le pouvoir réducteur,

Le tableau suivant montre la valeur normale de la glycémie selon la technique de dosage d'où l'intérêt de la mentionner avec le résultat.

| METHODES | Taux normal de la glycémie
en g/l |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| BAUDOUIN - LEWIN | 0,80 à 1,10 |
| FOLIN - WU | 0,90 à 1,20 |
| HAGEDORN - JENSEN
(technicén) | 0,90 à 1,10 |
| SOMOGY - NELSON | 0,70 à 1,10 |
| HUGUETT - NIXON
(glucose Oxydose) | 0,65 à 0,90 |
| HYVARINEN - NIKKILA | 0,65 à 0,85 |
| HOFFMAN | 0,80 à 1,00 |

Cette épreuve est capitale. C'est le premier point de la triade de WIPPLE; l'épreuve est positive pour une glycémie inférieure à 0,45 g/l, selon la technique de HOFFMAN.

La chute de la glycémie n'est pas absolue, mais avant d'affirmer une épreuve négative, il faut l'avoir pratiquée trois matins de suite.

Notre malade n'avait jamais eu de glycémie à jeun inférieure à 0,50 g/l. Mais au moment de son premier coma, elle était à 0,25 g/l.

2) La possibilité de glycémie à jeun supérieure à 0,45 g/l chez des sujets porteurs d'une tumeur hypoblycémiantes a fait sensibiliser les techniques de l'épreuve du jeûne : ce sont les épreuves du jeûne prolongé (24 heures) et de jeûne relatif. Ces techniques ne doivent être réalisées qu'en milieu hospitalier sous surveillance continue en raison des accidents hypoglycémiques susceptibles de survenir à tout moment.

- L'épreuve du jeûne de 24 heures consiste à laisser un sujet à jeûn une journée en autorisant l'apport hydrique. Les dosages de la glycémie se font au pli du coude à 12 H., 16 H., 20 H., 24 H.; quoique non absolue, cette méthode révèle très fréquemment une hypoglycémie. Mais il faut savoir reconnaître les dangers d'une telle épreuve.

- La mesure de la glycémie sous régime restrictif de CONN consiste à donner trois jours de suite un régime à 1 200 calories :

- 50 g de glucides,

- 50 g de protides

- 88 g de lipides,

et à pratiquer le dosage de la glycémie, avant le régime, les heures suivantes et tous les matins. Tout hyperinsulinisme organique se traduit par une chute de la glycémie au-dessous de 0,50 g. Là encore, la surveillance est de rigueur.

Notre malade a eu une glycémie à 0,39 g/l qui a fait interrompre l'épreuve.

D'autres épreuves, explorant la glycorégulation, ont été proposées. Leur intérêt est plus discutable.

I) L'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os est souvent pratiquée :

Le protocole est le suivant :

- 3 jours de régime à 300 grammes de glucides par jour.
- ingestion d'une quantité de glucose égale à 1 g/Kg de poids ou 45 g/m² de surface corporelle.
- dosage de la glycémie par prélèvement veineux à 0 H., 30', 1 H., 1 H.30, 2 H., 3 H., 4 H., 6 H., 8 H., ou mieux, enregistrement en continu 8 H.

Cette épreuve, ainsi pratiquée, permet d'étudier l'évolution de la glycémie tardive. Elle réalise une double épreuve de stimulation pancréatique et de jeûne relatif.

Trois types de courbes peuvent s'observer. Typiquement, la courbe observée est la suivante : "la glycémie de départ est basse. La flèche d'hyperglycémie est brève et évasée, suivie d'une onde d'hypoglycémie profonde et prolongée" (SENDRAIL). Mais on peut observer une courbe normale, ou encore une courbe paradiabétique. La courbe de notre patient était normale.

L'intérêt de cette épreuve réside surtout dans le diagnostic différentiel.

2) Les épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse ou par charge en hexoses sont de moindre intérêt.

3) Les épreuves d'hypoglycémie provoquée n'ont guère d'intérêt pour apprécier l'hypoglycémie.

Au total, affirmer l'hypoglycémie reste l'objet surtout de la mesure de la glycémie à jeun, au besoin sensibilisée par le régime de CONN ou le jeûne prolongé.

Il faut encore prouver l'hyperinsulinisme pour affirmer le diagnostic de tumeur pancréatique hypoglycémisante. Certains arguments cliniques négatifs plaident déjà en faveur de l'hyperinsulinisme : absence d'insuffisance hypophysaire

et surrénalienne, selle turcique normale, pas de masse abdominale ou thoracique expliquant l'hypoglycémie.

B) Comment apprécier l'hyperinsulinisme .

Deux types d'examens sont à notre disposition .

- l'un mesure l'insulinémie à jeun,
- l'autre mesure l'insulinémie après stimulation pancréatique.

Il est nécessaire de coupler les mesures de la glycémie et de l'insulinémie.

Dosage de l'insuline : outre la méthode qui consistait à mesurer l'hypoglycémie induite chez un animal par un échantillon, les mesures se font in vitro :

a) - Le diaphragme de rat : trois types de dosages sont utilisés :

- soit la synthèse de glycogène par le diaphragme de rat,
- soit l'incorporation d'acides aminés marqués,
- soit l'augmentation de la captation du glucose.

Les valeurs obtenues sont fonction des techniques :

- GROEN et Coll. : 60 à 625 μ U/ml chez un sujet normal, 1 heure après ingestion de glucose.
- VALLANCE - OWEN et Coll. (136) : 100 à 800 μ U/ml dans les mêmes conditions.
- RANDLE : valeurs plus élevées.

b) - La graisse épидидymaire de rat : là encore 3 méthodes sont utilisables, soit la fixation du glucose, soit le dégagement de CO_2 en manomètre, soit le dégagement de CO_2 avec du carbone marqué, cette dernière méthode étant la plus sensible.

Les valeurs obtenues :

- Méthode de RENARD et Coll. : 33 à 940 μ U/ml chez un sujet normal à jeun. L'ingestion de glucose peut entraîner une augmentation de 100 à 500 %.
- Méthode de FROESH et Coll. : 180 μ U/ml.

c) Technique radio-immunologique :

Cette technique a été inventée par YALOVV et BERSON (144) en 1960 et modifiée par HALES et RANDLE (74) en 1963. C'est la plus satisfaisante actuellement. Elle dose l'insuline et non une activité insulinique. Dans un premier temps, on forme un complexe insuline de boeuf marquée - anti-corps antiinsuline de boeuf. On y ajoute le plasma contenant l'insuline humaine. Cette dernière déplace une partie de l'insuline marquée que l'on dose. La réparation entre insuline libre et liée se fait par électrophorèse sur papier. HALES et RANDLE (74) précipitent le complexe par un sérum anti γ globuline et étudient la radioactivité du précipité.

L'insuline est dosée par la technique immunologique .

- le prélèvement est effectué sur héparine, par exemple 1 mg d'héparinate de sodium sec pour 5 ml de sang. L'échantillon est centrifugé à $+4^{\circ}$ C. dans les 30 mn suivant le prélèvement et durant ce temps laissé à $+4^{\circ}$ C. Après centrifugation, le plasma est congelé à -20° C. Au moment du dosage, le plasma est dégelé et centrifugé, pour séparer la fibrine. Sur le plan physiologique, il est conseillé de pratiquer insulinémie et glycémie sur le même échantillon en raison des variations rapides des taux d'insulinémie par rapport à la glycémie.

1) L'insulinémie à jeun .

Chez un sujet porteur d'une tumeur pancréatique hypoglycémiante, l'hyperinsulinisme à jeun est presque la règle à la condition de l'effectuer 3 matins de suite. D'autres proposent trois dosages à jeun deux jours de suite, à 6 H.30, 7 H.30, 8 H.30, avant mise au régime restrictif. Ces prélèvements sont encore effectués le temps du régime et le lendemain de son arrêt.

DEROT et ROSSELIN (58) rapportent ainsi 13 cas d'hyperinsulinisme sur 16 cas d'adénomes langerhansiens sécrétants; les 3 autres cas ne pouvant être pris en considération.

Les chiffres d'insulinémie sont à interpréter en fonction du taux de la glycémie. En effet, des chiffres

sensiblement normaux d'insulinémie sont proportionnellement pathologiques si les glycémies sont basses.

Chiffre normal de l'insulinémie à jeun chez l'adulte :

18 μ U par ml $\pm$ 2

2) Dosage de l'insulinémie après stimulation :

Ces épreuves ont surtout pour but d'étudier l'insulino-sécrétion.

Epreuve au TOLBUTAMIDE de UNGER-MADISON :

Elle consiste à injecter par voie veineuse 1 gr. de tolbutamide sodique en solution chez un sujet à jeûn depuis 8 heures. Les prélèvements sont faits au pli du coude à 2', 5', 10', 15'.

On observe une chute de la glycémie profonde pouvant atteindre 65 % du taux initial et persiste 3 heures. Cette épreuve peut donc être dangereuse.

L'insulinémie s'élève plus précocément que ne chute la glycémie. La courbe s'élève à 5' et culmine à 15'. Le taux normal est inférieur à 200 μ U/ml. Dans l'insulinome on trouve des valeurs supérieures à 200 μ U, jusqu'à 2000 μ U/ml.

On peut donc en pratique injecter du glucosé hypertonique qui évitera l'hypoglycémie.

D'autres épreuves stimulent l'insulinosécrétion sans hypoglycémie :

- L'épreuve au Glucagon :

Elle consiste en l'injection veineuse de 1 mg de glucagon avec prélèvement au pli du coude à 0, 2', 5', 10', 20', 30', 40', 50', 60', 90'.

Le glucagon agit en stimulant la glycogénolyse hépatique et l'insulinosécrétion pancréatique.

On observe donc une augmentation de l'insulinémie.

- L'injection intraveineuse de LEUCINE (200 mg/kg) donne en cas de tumeur beta langerhansienne une hypoglycémie modérée avec une insulino-sécrétion plus forte que chez le sujet normal.

La perfusion de Monochlorhydrate d'Arginine
(25 g en 30') donne, dans un certain nombre de cas d'adénomes
langerhansiens, une sécrétion élevée d'insuline sans hypogly-
cémie.

3) Le dosage de la PROINSULINE :

Ce dosage découle de la théorie faisant naître l'insuline à partir de la proinsuline. Chez un sujet normal, le rapport proinsuline-insuline avoisine les 25 %. En cas de tumeur beta langerhansienne, il atteint les chiffres de 75 & 80 %. Diverses méthodes sont utilisées. La plus séduisante consiste en un dosage radio-immunologique, la réaction se faisant avec des anticorps spécifiques de la conformation de la proinsuline, différente de celle de l'insuline.

AU TOTAL .

- dans un premier temps, il faut réunir les signes permettant de suspecter une hypoglycémie organique, à savoir la présence des signes cliniques majeurs surtout neuro-psychiques et d'une hypoglycémie à jeun.

- il faut ensuite prouver l'hyperinsulinisme, soit par le dosage de l'insulinémie, à jeun ou après stimulation, soit en dosant la proinsuline.

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic des hypoglycémies organiques est souvent difficile. Ceci explique le retard fréquent avec lequel le diagnostic est porté.

De nombreux exemples se retrouvent dans la littérature de diagnostics, d'abord rattachés à une atteinte neurologique.

Sur 91 malades de la Mayoclinic BREIDHAL (49) relève les erreurs suivantes :

- Epilepsie : 14 fois,
- Psychose : 6 fois,

- Syndrome psychodépressif : 6 fois,
- Hystérie . 4 fois,
- Alcoolisme : 2 fois,
- Tétanie : 2 fois,
- Ménopause : 3 fois,
- Accident vasculaire cérébral : 4 fois,
- Tumeur cérébrale . 2 fois,
- Diabète . 2 fois,
- Cardiopathie . 1 fois.

En 1963, ABE et Coll., dans une publication à près de 26 cas d'hypoglycémies spontanées, relèvent les diagnostics erronés primitivement relevés :

- Epilepsie : 11 fois,
- Névrose : 2 fois,
- Hystérie : 1 fois,
- Encéphalite : 1 fois,
- Encéphalite du Japon : 1 fois,
- Réaction psychogène : 1 fois,
- Hypotension artérielle : 1 fois.

Il est possible de rassembler en un tableau les retards majeurs enregistrés dans diverses séries de la littérature.

| | BREIDHAL (49) | HUGUET (17) | ASSAN et Coll. (33) |
|-----------|---------------|------------------|--|
| âge moyen | 3 à 4 ans | supérieur à 3ans | 5 fois inférieur à 1 an
14 fois entre 1 et 5 ans
6 fois après 5 ans
8 fois indéterminé. |

La moyenne semble donc entre 3 et 4 ans.

Le diagnostic d'hypoglycémie posé, il peut affirmer l'organicité et l'hyperinsulinisme. La démarche est différente pour l'adulte et l'enfant.

A) Affirmer l'organicité, c'est éliminer les 70 % d'hypoglycémies fonctionnelles.

C'est là une tâche en général facile.

Les troubles survenant 2 à 4 heures après les repas sont calmés par des repas fractionnés et un régime pauvre en sucre et riche en protéine, mais sont aggravés par les repas copieux et la fatigue.

De nombreuses causes peuvent expliquer ces hypoglycémies :

- gastrectomie, spasmophilie constitutionnelle (KLOTZ 83), lactation, épuisement musculaire.
- les intoxications médicamenteuses (PAS, ACTH, Cortisone) (OLLAGNIER - II2), ou alcooliques aiguës, ou tabagiques.
- l'hypoglycémie paradiabétique (DEROT - DEVIL - 55, 60),
 - " des sujets dénutris
 - " post-chirurgicale.

B) Le diagnostic des hypoglycémies organiques :

Deux grands types de causes peuvent être incriminés :

- celles qui relèvent d'un défaut du système hyperglycémiant,
- celles qui réalisent les tumeurs extra-pancréatiques.

I) Défaut du système hyperglycémiant :

- L'insuffisance hypophysaire, par défaut de sécrétion en STH, ACTH, TSH, peut entraîner une hypoglycémie. En cas de doute, il faut donc pratiquer un fond d'oeil, une étude du champ visuel, une radio de la selle turcique, un dosage des 17 cétostéroïdes et des 17 OH stéroïdes.

- L'insuffisance corticosurrénalienne est évoquée devant un tableau de maladie d'Addison, ou sur l'association de quelques signes, mêmes frustres.

- Les causes hépatiques sont toxique, infectieuse, enzymatique, mais surtout tumorale. L'hypoglycémie est due, soit à une disparition du glycogène par destruction

du parenchyme (DEROT et Coll., 54), soit à une consommation excessive du glucose par les cellules tumorales (MAC FADLEAN, 95).

Le test au glucagon permet de connaître les réserves en glycogène hépatique et la néoglycogénèse.

Les autres causes sont rares.

MORNEX (104) rapporte une observation d'hypoglycémie par destruction de la médullo-surrénale.

KLOTZ, TCHOBROUT SKY et HANSON (84) estiment qu'une lésion du système nerveux central, cortex ou hypothalamus peut perturber la glycorégulation. Ceci impose F.O., radio du crâne, E.E.G.

2) Les hypoglycémies tumorales extrapancréatiques :

De découverte récente (1930) elles ne cessent de croître, mais elles demeurent toujours ^{sans} explication physiopathologique univoque.

Les tumeurs mésenchymateuses, décrites pour la première fois par DOEGE (61) en 1930, s'observent également dans les deux sexes.

La tumeur volumineuse, 2 à 4 Kg, réalise une masse encapsulée, bénigne dans 20 % des cas, malignes dans les autres. Ces tumeurs peuvent siéger en n'importe quel lieu. Grossièrement, elles sont réparties pour égale valeur, dans le thorax, l'abdomen et le pelvis, et en rétro-péritonéal.

Le cancer primitif du foie, décrit en 1929 par NODLER et WOLFER (108) est rare sous nos climats.

Deux types peuvent s'observer : l'hépatome et le cholangiome, le premier s'accompagnant toujours d'une hypoglycémie.

Les tumeurs corticosurrénaliennes peuvent s'accompagner d'hypoglycémie. Ces tumeurs volumineuses sont presque toujours malignes.

On décrit enfin des épithélioma de tractus digestif pseudo-myxomépéritonéal, tumeur carcinoïde.

Quelle que soit la tumeur, son expression clinique, outre le syndrome tumoral, est souvent dominée par l'hypoglycémie. Avec CANIVET, nous retiendrons quelques symptômes particuliers :

- leur intensité qui peut revêtir une allure dramatique,
- la fréquence des comas précédés ou non de troubles neuro-psychiâtriques,
- leur intolérance au jeûne très marquée.

L'hypoglycémie à jeûn, jointe à ces signes cliniques, confirme le caractère organique.

Un dosage est d'une valeur considérable : celui de l'insuline plasmatique par radio-immunologie : l'insulinémie est normale ou faible même après charge glucosée. DE même l'activité "insuline-like" dosée par l'activité sur la graisse épидидymaire ou sur le diaphragme de rat, est normale ou basse.

Signalons enfin la possibilité d'une association adénome langerhansien et tumeur hypoglycémiant extra-pancréatique.

3) Reste à éliminer les lésions pancréatiques susceptibles de provoquer une hypoglycémie.

- Les pancréatites chroniques entraînent souvent des troubles de la glycorégulation. L'hypoglycémie se manifeste le plus souvent par des troubles biologiques, mais on peut observer de véritables comas.

Ceci impose donc de pratiquer des radiographies de l'abdomen sans préparation, des dosages de l'amylasémie et une étude de l'absorption intestinale.

- Les hyperplasies langerhansiennes sont à distinguer des tumeurs. Ce sont "des phénomènes diffus, intéressant généralement toute la glande ou une grande partie de celle-ci. Elle se traduit par une augmentation du nombre ou de la taille des ilots" (FLOQUET).

AU TOTAL :

pour faire le diagnostic de tumeur pancréatique hypoglycémiant, un certain nombre de grands points sont né-

cessaires :

- présence de signes cliniques majeurs, neuropsychiques surtout, survenant à jeun ou à l'effort.
- un taux de glycémie inférieure à 0,50 g/l pendant les crises.
- régression des symptômes après correction de la glycémie.

Enfin, insistons sur le plan biologique, sur le dosage de l'insulinémie couplée à la glycémie; ce dosage permet d'affirmer l'hyperinsulinisme et d'éliminer les hypoglycémies par tumeur extra-pancréatique.

1000 1 1000
0

[illegible]

I - HISTORIQUE. =====

- FLECHTER et CAMPBELL (65) décrivent en 1922 la symptomatologie de l'hypoglycémie, mais c'est SEALE HARRIS (75) et GIBSON en 1924 qui individualisent l'hyperinsulinisme clinique.

- En 1935, WIPPLE (141), à propos de 38 cas rédige les critères du diagnostic.

- BERGERON (41) de Nancy, publie le premier cas français en 1943. C'est l'année de la thèse de MAILLET, inspirée par MALLEF-GUY, à propos de 67 tumeurs opérées.

- WILDER, ALLAN, DOWER et ROBERTSON (139) publient en 1927 un cas de la Mayoclinic qui leur permet, pour la première fois du monde, de faire la relation tumeur langerhansienne-hyperinsulinisme.

THALHIMER et MURPHY (133) rencontrent un cas analogue en Juillet 1927.

En 1947, SENDRAIL (128) publiera un traité sur l'hyperinsulinisme.

- Le premier succès thérapeutique revient à GRAHAM en 1929, qui réussit la première adénectomie.

CAMPBELL reprendra cette observation 10 ans plus tard, ayant observé lui même la guérison (51).

Mais le nombre d'observations va croissant, et nous ne saurions citer ici toutes les publications. On peut retenir quelques chiffres à titre d'indication :

- 1940 : Miss FRANTZ (69) estime à 96 le nombre de tumeurs hypoglycémiantes publiées.

- 1944 : WIPPLE (140) parle de 149.

- 1950 : HOWARD (81), dans une revue mondiale en compte 398.

- 1962 : MAILLET - GUY (98) parle de 800.

- 1967 : LAURENT (88) dans sa thèse a réuni 849 cas publiés.

II - ETIOLOGIE. =====

1) Le sexe semble sans influence sur l'orientation du diagnostic. Il existe une légère prédominance féminine, mais trop minime pour revêtir un caractère de présomption.

Le tableau suivant le confirme :

| AUTEURS | SEXE FEMININ | SEXE MASCULIN |
|----------------|--------------|---------------|
| CRAIN et THORN | 48 % | 52 % |
| HOWARD | 120 cas | 115 cas |
| LEGER | 4 cas | 2 cas |
| SCHOLZ | 52 cas | 33 cas |
| BREIDHAL | 42 cas | 34 cas |
| FONKALSRUD | 6 cas | 4 cas |
| MARKOWITZ | 4 cas | 1 cas |
| LAURENT | 55 % | 45 % |

2) L'âge de prédilection se situe entre 30 et 60 ans. L'étude des grandes séries confirme dans cette opinion. Aussi, notent-on en 1960, 76,8 % des 95 cas de SCHOLZ-PRIEST-LEY (127), et en 1967, 67,3 % des 828 cas de LAURENT.

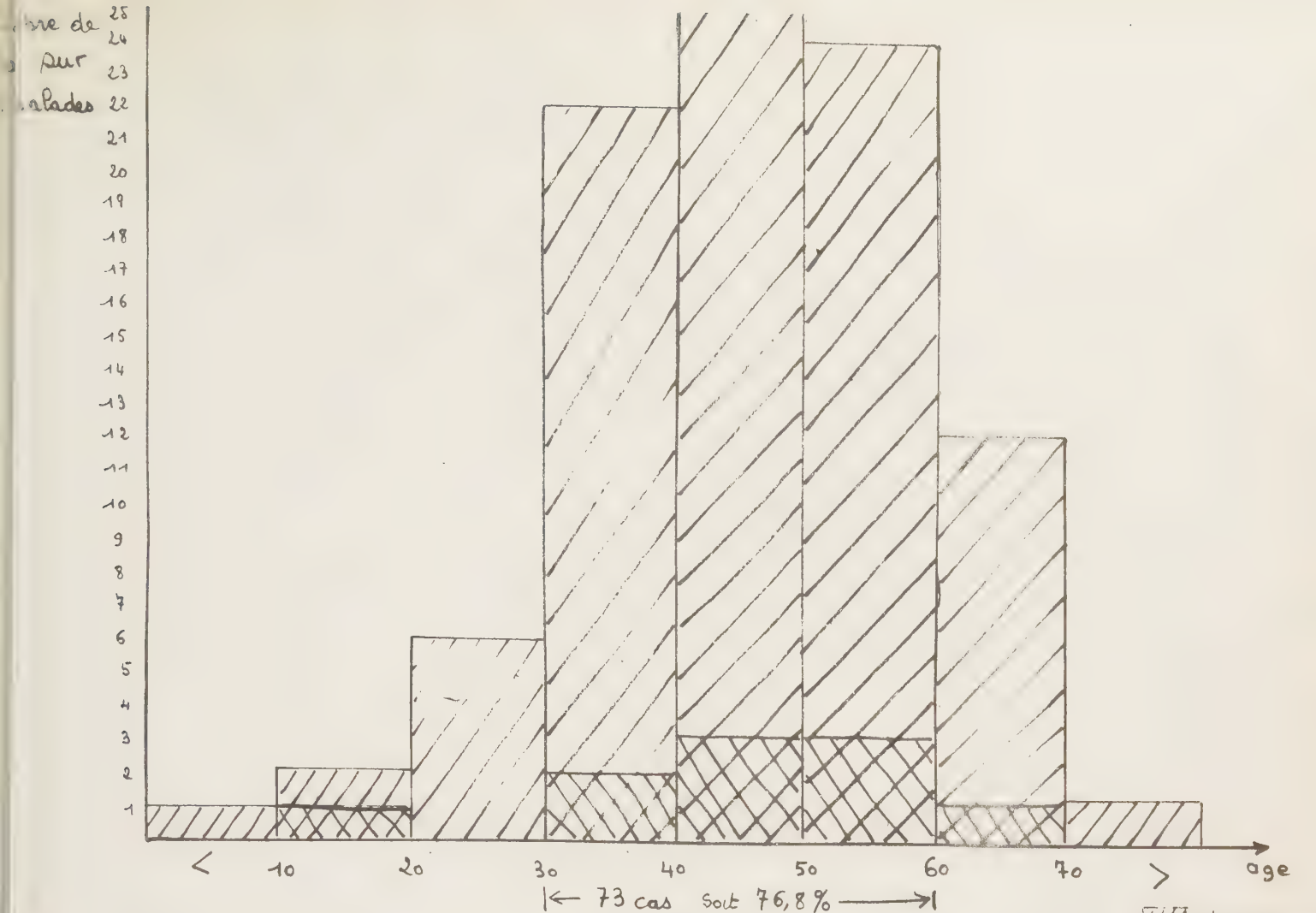
Notre malade avait 64 ans.

Mais l'insulinisme peut se rencontrer aux âges extrêmes de la vie; aussi :

- chez les sujets âgés, les observations de HOWARD (97) (82 ans), de MAHLER (82 ans), de SCHNEIDER (84 ans).

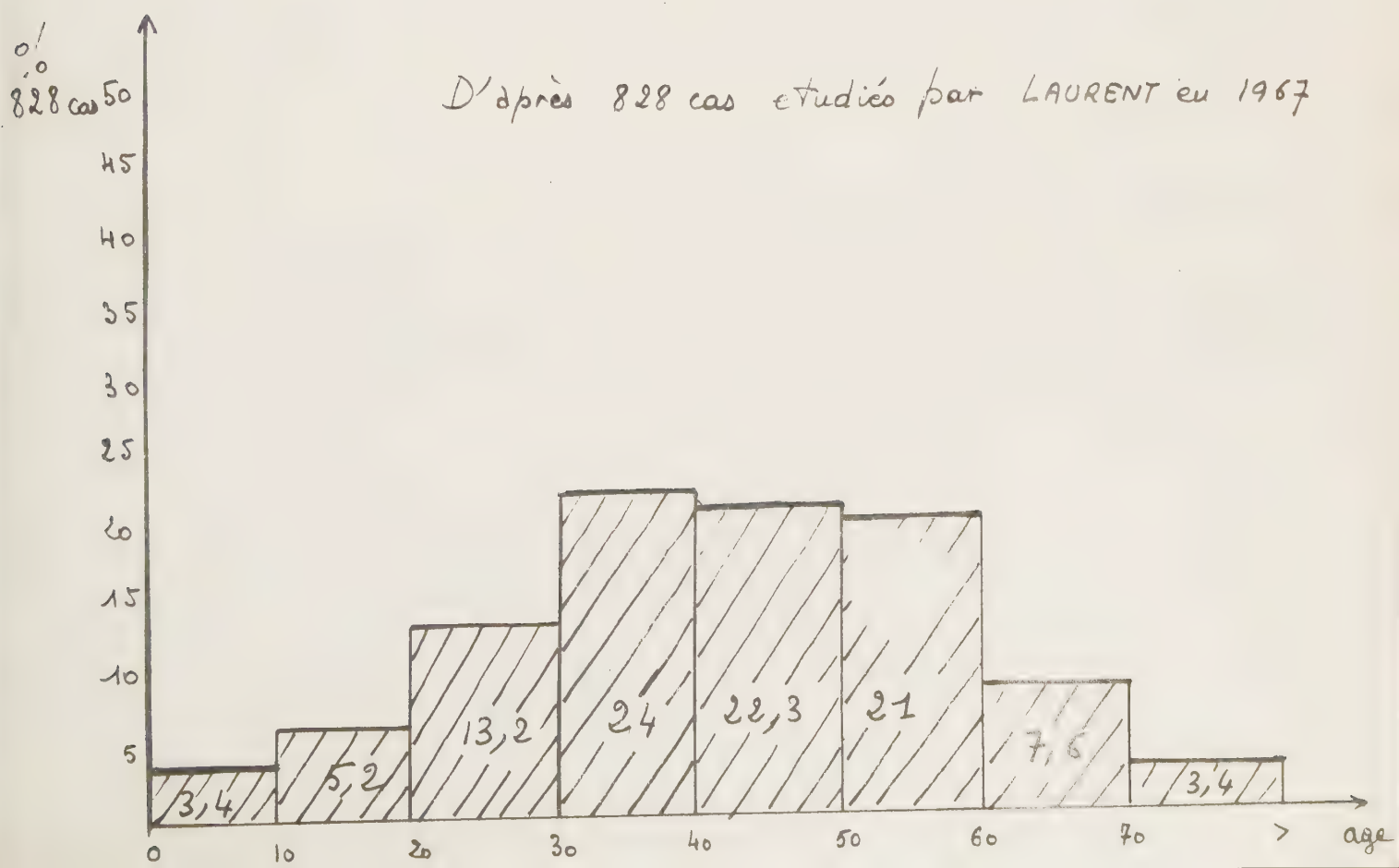
- chez les enfants, l'observation de WITKINS et TAYLOR (142) (4 ans), celles de MAC GILLIVRAY et ROXBURGH (96) (7 ans), celles de BERNHEIM et FRANCOIS (43) (8 ans).

3) Aucun facteur ethnique ne semble intervenir dans cette affection.



D'après 95 malades d'une serie de SCHOLZ DA - PRIESTLEY (127) 1960

nbre de Tumeurs
cancerome



A) Généralités :

La recherche d'une tumeur pancréatique est pour le chirurgien plus ou moins difficile. Les tumeurs superficielles sont les plus accessibles. Parfois la tumeur, sans être visible, sera palpable; mais nombre de fois elle sera profonde et de taille si petite que, seules les coupes successives du pancréas apporteront la preuve de la tumeur.

Avant de regrouper les différents caractères anatomiques des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes, il semble indispensable de préciser qu'est exclue du cadre de ces tumeurs, l'hyperplasie pancréatique. Le professeur FLORENTIN (66) conclut, au terme de recherche sur l'activité du pancréas endocrine, que l'hyperplasie n'est pas un phénomène tumoral au sens anatomique du terme. Il s'agit d'une réponse à des stimuli divers, réponse qui peut se traduire par une augmentation du nombre ou de la taille des ilots. Nous nous en tiendrons à ces conclusions.

B) Macroscopie :

Dans notre observation, la tumeur est unique, située au niveau de l'isthme, de la taille d'une prune, profonde.

I) Le siège :

Les résultats publiés à propos des grandes séries sont réunis dans le tableau suivant :

| | BRIEDHAL
PRIESTLEY 76 | ROGERS 268 | HOWARD
MOSS RHOADS 254 | FLOQUET
LAURENT 849 |
|-------------------|--------------------------|-------------|---------------------------|------------------------|
| TÊTE | 19 ou 25 % | 88 ou 32 % | 66 ou 26 % | 27 % |
| UNION TÊTE-CORPS | | | 10 ou 4 % | 4 % |
| CORPS | 22 ou 29 % | 79 ou 29 % | 62 ou 24 % | 20 % |
| UNION CORPS-QUEUE | 4 ou 5 % | | 25 ou 10 % | 8 % |
| QUEUE | 28 ou 37 % | 101 ou 39 % | 84 ou 33 % | 33 % |
| PROCESSUS UNC. | | | | 5 % |
| ECTOPIQUE | 10 ou 1 % | | 7 ou 3 % | 1 % |

- La queue est l'endroit où l'on retrouve le plus de tumeurs : 33 % à 57 %.
- Le corps et la tête réunis représentent une partie très importante : 50 à 55 %
- Les situations ectopiques sont rares, contrairement aux tumeurs ulcérogènes. On retrouve alors la tumeur au niveau du duodénum, du hile, de la rate, du pancréas, au niveau du diverticule de Meckel, de l'estomac.

2) Le nombre .

- Le plus souvent, la tumeur est unique : 88 % des cas dans la série de LAURENT.
- Parfois, il existe plusieurs tumeurs : 2 à 5 adénomes dans 8 % des cas de LAURENT, 12 % chez HOWARD, 14 % pour MOSS et RHOADS (105), 4 % pour MALLET-GUY (98), 4,2 % pour la série de SCHOLTZ.
- Il est des cas d'adénomatose. LAURENT en relève 4 % dans sa revue mondiale de 1967.
- Le problème des polyadénomatoses présente moins d'intérêt en matière de tumeurs hypoglycémiantes que de tumeurs ulcérogènes. Cependant, LAURENT retrouve 51 fois la notion d'atteinte d'une autre glande : parathyroïde, hypophyse, surrénales, thyroïde. Cette basse fréquence^{est} sans signification. L'hypoglycémie ne connaît pas de caractère particulier dans ces cas de polyadénomatoses; cependant, il serait possible que cette forme se rencontre de préférence lorsqu'il existe au niveau du pancréas, non pas un seul insulinome, mais des adénomes multiples.

3) La taille .

L'insulinome est en général petit, sa taille moyenne de 15 à 30 millimètres de diamètre. Sur 502 cas mesurés par FLOQUET (3), il faut retenir :

- 4 % inférieurs à 5 mm
- 24 % de 5 à 10 mm
- 64 % de 10 à 50 mm
- 8 % supérieurs à 50 mm.

Des dimensions très petites et très grandes ont été observées :

- BRUNSCHWIG (50) a retrouvé une tumeur de 15 cm de grand diamètre, pesant 673 G.
- O'LEARY et WOMACK (110) ont publié le cas d'une tumeur de 11 cm/sur 9 cm/sur 9 cm, pesant 500 G.
- LEONARD (92) rapporte le cas d'une tumeur grosse comme une tête d'adulte, pesant 1075 G.
- A l'inverse, il existe des adénomes de très petite taille, 1 mm étant considéré, selon WARMER, comme la limite inférieure acceptable pour parler d'adénome.
- Les carcinomes sont plus volumineux que les adénomes.

4) Aspect :

L'aspect de la tumeur n'est pas caractéristique. Elle peut être sphérique ou aplatie, lenticulaire, entourée d'une capsule conjonctive ou non, unique ou multiple. Le plus souvent, elle tranche sur le tissu environnant et garde une forme régulière. La possibilité d'infiltration et d'adhérence évoque une tumeur maligne.

Au toucher, la tumeur est dure et rénitente, avec parfois des zones ulcéro-nécrotiques ou kystiques. A la coupe, il s'agit d'une masse charnue, rougeâtre, parfois jaunâtre en raison de la sclérose, mais toujours très vascularisée.

C) Microscopie :

La tumeur de notre malade est un adénome de 2 cm, de structure trabéculaire, bien vascularisée, bien limitée, le reste du pancréas étant normal.

L'étude microscopique de la tumeur est un temps capital. Il permet d'affirmer le diagnostic de tumeur Langerhansienne, sans toutefois permettre de parler avec certitude d'adénome ou de carcinome.

1) Architecture .

Les cellules tumorales peuvent revêtir trois aspects :

- soit reproduire l'îlot de Langerhans,
- soit un aspect en rosette,
- soit un type trabéculaire.

Ces aspects ne sont pas toujours faciles à reconnaître du fait de la sclérose envahissant progressivement le tissu tumoral. La vascularisation est riche, les capillaires de type sinusoïde naissant d'un réseau péri capsulaire.

2) Cytologie :

Les cellules tumorales sont souvent semblables aux cellules Langerhansiennes, mais souvent d'un volume supérieur. Il s'agit d'éléments riches en cytoplasme, le noyau gros le plus souvent, peut prendre des aspects variables. La microscopie électronique permet de reconnaître des granulations. Nous avons vu précédemment les caractères des cellules bêta Langerhansiennes.

3) Les limites tumorales :

La capsule, lorsqu'elle existe, est faite de fibres collagènes séparant la tumeur du pancréas normal. Parfois la capsule est envahie par le processus tumoral, d'autres fois, elle n'existe pas et là encore on peut observer une tumeur bien limitée ou une tumeur envoyant des bourgeons dans le parenchyme environnant.

4) Bénignité - Malignité :

Il n'existe pas de critères anatomiques de malignité. Tout au plus peut-on regrouper des éléments d'orientation. La classification de FRANTZ (68) retient quelques caractères réunis dans le tableau ci-après :

| CRITERES D'ORIENTATION | BENIGNITE | DISCUTABLE | MALIGNITE |
|------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Bien limitée par une capsule | OUI | NON | |
| Destruction vasculaire | NON | OUI | |
| Mitoses anormales | NON | OUI | |
| Anarchie nucléaire | NON | OUI | |
| Métastases | NON | NON | OUI |
| % dans la série de: | | | |
| FRANTZ | 63,8 | 22,7 | 8,5 |
| HOWARD | 73 | 18,9 | 8,1 |

Cette classification distingue 3 types de tumeurs .

- bénigne,
 - de malignité discutable,
 - de malignité certaine.
- Les tumeurs bénignes sont bien limitées par une condensation capsulaire, sans destruction vasculaire, sans mitose anormale, et sans anarchie nucléaire. Elles représentent 63,8 % pour FRANTZ, 73 % pour HOWARD.
- Les tumeurs de malignité discutable sont polymorphes avec mitoses et anarchie nucléaire, à limite imprécise avec envahissement vasculaire. Elles représentent 22,7 % pour FRANTZ, 18,9%pour HOWARD.
- Les tumeurs de malignité indiscutable le sont en raison de la présence de métastases. Elles représentent 8,5 % pour FRANTZ, 8,1 % pour HOWARD.

Cette classification est sans conséquence thérapeutique et perd, de ce fait, beaucoup d'intérêt. On tend à distinguer deux sortes de tumeurs, celles dont l'évolution sera favorable, les bénignes ou adénomes, et celles à potentiel malin, d'évolution défavorable ou carcinomes.

La présence de métastases reste en fait le seul vrai critère de malignité. Il s'agit de métastases hépatiques et ganglionnaires, le plus souvent abdominales; le processus néoplasique reste limité au niveau ganglionnaire à la capsule elle-même. Les métastases hépatiques sont souvent nombreuses,

mais petites. Le tissu métastatique reproduit le plus souvent le tissu tumoral.

D) Histo-cytologie .

Classiquement l'hypoglycémie par hyperinsulinisme est due à une hypersécrétion des cellules bêta des îlots de Langerhans. Dans sa revue, FLOQUET, sur 117 cas retrouve 103 tumeurs à cellules bêta, mais 34 seulement ont été étudiées par des techniques sûres (Gomori, D D D ou microscopie électronique), 12 sont de type A dont 2 de façon certaine, et 2 sont de type D.

Cette constatation de tumeur hypoglycémiantes non bêta sécrétantes pose un problème physiologique. Il est exclu que des cellules non bêta produisent de l'insuline, et l'hypoglycémie observée est due à une hyperproduction d'insuline.

Deux hypothèses sont retenues, respectant ces deux affirmations, et pouvant expliquer le problème physiopathologique :

... la tumeur est non sécrétante, mais induit un hyperfonctionnement des cellules bêta sécrétantes environnantes, ce mécanisme de réponse pouvant devenir indépendant une fois la tumeur causale enlevée (FLOQUET).

... la tumeur sécrète une substance ayant les propriétés de l'insuline sans en avoir la structure chimique, ce qui interdit son identification histologique. Cette substance immunologiquement différente n'est pas marquée par des anticorps anti-insuline fluorescents (LACY, 86), mais elle conserve les mêmes propriétés hypoglycémiantes que l'insuline; elle est dosée de façon normale par la méthode de la graisse épидидymaire de rat; cette ou ces substances ont été pour cela dénommées par SENDRAIL "Insulin-like".

E) Lésions secondaires :

Les tumeurs hypoglycémiantes langerhansiennes peuvent entraîner des désordres tant au niveau du pancréas sain qu'au niveau d'autres organes et notamment du tissu nerveux.

1) Le pancréas .

Il ne semble pas réagir de façon spécifique à l'hypoglycémie pour ce qui est de sa composante exocrine.

La modification du pancréas endocrine a fait émettre certaines théories :

- BERNHARDT (42) en 1949 , et plus tard LEGER (91) ont établi un certain nombre de règles selon la proportion de cellules A par rapport aux cellules B dans le pancréas. Selon ces règles séduisantes, une simple biopsie pancréatique permettrait de faire le diagnostic même en l'absence de tumeur palpable.
- SENDRAIL (129) va à l'encontre de ces règles en publiant des cas où les constatations ne sont pas celles exposées par LEGER. Depuis lors, les théories sur les répartitions cellulaires ne sont guère considérées.

2) Le tissu nerveux :

S'il est admis que les désordres neurologiques observés lors d'une hypoglycémie tumorale sont en rapport avec une diminution de l'apport d'oxygène, PICARD (117) a le mérite de rapporter dans sa thèse sur les encéphalopathies hypoglycémiques, la topographie des lésions : la corne d'Ammon semble presque toujours atteinte; peuvent être atteintes les aires corticales, les neurones qui peuvent disparaître par couches réalisant un aspect de nécrose laminaire, mais aussi les noyaux gris centraux et les structures sustentorielles.

Le fait important de ces constatations tient à la réversibilité des phénomènes et à l'intensité de la réaction gliale. De ces deux éléments dépend en effet le potentiel séquellaire de l'accident hypoglycémique.

IV - NOSOLOGIE .

A) L'adénome langerhansien de l'adulte :

C'est la forme la plus fréquente. Le diagnostic

repose sur la notion de troubles cliniques majeurs, neuro-
psychiques surtout, associés à un dosage de la glycémie infé-
rieur à 0,50 g/l à jeun ou à l'effort. L'adénome est une
tumeur bénigne et son ablation permet une guérison totale.
Le problème est de faire le diagnostic car ce sont les con-
séquences de l'hypoglycémie qu'il entraîne qui en font toute
la gravité.

B) Les carcinomes :

La fréquence est heureusement moindre (10 % sur
les 549 observations de MOSS et RHOADS). Cliniquement, le
syndrome hypoglycémique ne permet pas de le différencier de
l'adénome. L'amaigrissement n'est ni constant ni spécifi-
que. Parfois, la palpation de l'abdomen permet de retrou-
ver la tumeur pancréatique ou une métastase hépatique.

L'examen radiologique peut apporter des rensei-
gnements importants sous la forme de métastases qui restent
l'élément du diagnostic.

Le pronostic est sombre en dépit du traitement
médical le seul justifiable alors.

C) Les formes de l'enfant :

Cette affection est rare chez l'enfant et le
diagnostic difficile. Les critères de suspicion d'hypogly-
cémie tumorale sont inexistants et nombre d'enfants ont subi
une laparotomie gratuite.

- chez le nouveau-né, l'adénome sécrétant est rare. On a
pu observer une guérison après adénectomie; mais à cet
âge les hypoglycémies sont souvent fonctionnelles.

- chez le nourrisson et le grand enfant, l'hypoglycémie tu-
morale est moins rare, mais de fréquence bien plus basse
que chez l'adulte. Le diagnostic repose sur les mêmes
arguments biologiques et radiologiques. Le traitement est
chirurgical.

En fait, l'intérêt de la forme de l'enfant tient
au diagnostic étiologique de l'hypoglycémie qui se trouve po-
sé.

- Chez le nouveau-né, il faudra discuter une hypoglycémie transitoire telle qu'on l'observe chez les débiles, le petit jumeau d'une paire, les nouveaux-nés de mère diabétique, les enfants nés après deux grossesses à haut risque, ou encore un syndrome de BECKWITH, une "glycémie intraitable" de sombre pronostic.
- Chez le nourrisson et l'enfant, il faut éliminer les hypoglycémies par excès d'insuline, l'hypoglycémie prédiabétique du syndrome de LAURENCE-MOON et de WILLI-PRADER, l'intoxication alcoolique, une insuffisance hépato-cellulaire, mais encore les hypoglycémies endocriniennes des insuffisances surrénaliennes, thyroïdiennes et hypophysaires. Reste le problème des hypoglycémies accompagnant une hépatomégalie au cours de l'intolérance au fructose, de la galactosémie, de la glycogénose hépato-rénale type I de la maladie par déficit en fructose 1,6 diphosphatase hépatique.

D) Les formes familiales :

Rien ne permet d'affirmer avec certitude le caractère familial de cette affection. Cependant, plusieurs auteurs ont décrit deux, voire trois cas d'hypoglycémie tumorale dans la même famille. Ainsi GUTHRIE en 1948 (73), VERMER (1954) qui décrit 5 cas dans la même famille, MOKARESS en 1959, UNDERWOOD and Coll. en 1963 (135).

E) Les formes associées :

- Insulinome chez le diabétique .

Le diagnostic est difficile. Souvent attribuée à une erreur thérapeutique, l'hypoglycémie n'est pas rattachée à son origine vraie. L'horaire en rapport avec les repas, est un argument en faveur de l'insulinome. Une telle association potentialise les risques d'accidents vasculaires du diabétique. Quant à la physiologie, il ne semble pas possible d'interpréter l'insulinisme comme une réaction à l'hyperglycémie. SPRAGUE (131) retrouve un diabète familial dans les antécédents de 24 % des adénomes langerhansiens.

Insulinome et Zollinger-Ellison :

Le syndrome de Zollinger Ellison associe une tumeur pancréatique à des ulcères gastro-intestinaux récidivants dus à une hypersécrétion d'une substance gastrine-like, avec souvent une diarrhée abondante. Il n'existe pas d'hypoglycémie. Cependant, ELLISON et ELLIOT en 1959 ont découvert 7 tumeurs pancréatiques insulino-sécrétantes sur 75 cas de Zollinger-Ellison.

En dehors d'un syndrome de Zollinger, on a pu observer assez souvent des ulcères seuls accompagnant la tumeur hypoglycémiante. RAUTUREAU précise que sur 112 tumeurs insulino-sécrétantes colligées par HUIZENGA et Coll., 12 % s'accompagnaient d'ulcères gastroduodénaux; 26 % étaient des carcinomes, 7 % des adénomes bénins.

Notre malade a été traité pour ulcère en 1955 puis en 1967. Enfin, il a été opéré après son adénectomie pour ulcère gastrique.

Autres signes digestifs, les hémorragies digestives qui peuvent être cataclysmiques. PORTER et FRANTZ (118) en relèvent 4 dont 3 mortels sur une série de 40 insulinomes.

Insulinome et syndrome carcinoïde :

VANDERVEER (137) a décrit chez un malade un syndrome d'hypoglycémie tumorale amenant à la découverte d'un carcinome langerhansien.

L'intervention est suivie d'une évolution favorable. Au bout de 4 ans, le malade présente un syndrome carcinoïde qui l'entraînera vers la mort. La constatation nécropsique devait révéler que les syndromes hypoglycémique et carcinoïde étaient dus à la même et unique tumeur pancréatique. Cette observation pose le problème des tumeurs à potentiel multiple.

Insulinome et tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques :

Les associations de tumeurs pancréatiques et extrapancréatiques dans le cadre d'une hypoglycémie tumorale

ont fait l'objet de quelques publications :

- ASSAN, ROSSELIN et Coll. (39) publient en Juin 1969, une observation associant un adénome langerhansien et une tumeur rénale maligne. Cette observation confirme le caractère exceptionnel de l'association. Il importe de doser alors l'insuline plasmatique en cas d'hypoglycémie. L'insulinome se traduit par une insulínémie normale ou augmentée; la tumeur extra-pancréatique par une insulínémie basse. Ce dosage est donc nécessaire même lorsqu'une tumeur extra-pancréatique est retrouvée d'emblée. On ne peut, en effet, affirmer avec certitude que cette tumeur est responsable de l'hypoglycémie.
- D'autres publications ont été faites dans ce sens : LEGER et Coll. (90) en 1966, TEITELBAUM et Coll. (132) en 1969, BRANDONE, MARTIN et MONTICELLI en 1970. A cette époque 5 cas seulement étaient publiés.

- Insulinome dans le cadre d'une adénomato-
se polyendocrinienne :

L'association a été retrouvée par plusieurs auteurs. MALDOWER en retrouve 28 cas en 1954, ainsi répartis :

12 fois : pancréas - hypophyse - parathyroïde,
6 fois : pancréas - parathyroïde,
2 fois : pancréas - hypophyse,
8 fois : hypophyse - parathyroïde.

BALLS et Coll. (40) ont publié l'association d'un adénome surrénalien et pancréatique. Cependant l'hypercorticisme est rarement retrouvé dans la revue de LAURENT. Un fait semble important : il est peu fréquent de rencontrer des adénomes extrapancréatiques lorsqu'il n'existe qu'un seul adénome au niveau du pancréas.

L'exérèse de la tumeur pancréatique reste le traitement essentiel de l'hypoglycémie tumorale langerhansienne, le traitement médical demeurant purement symptomatique.

Il est donc capital d'avoir au préalable localisé la tumeur elle-même, et en cas de carcinome, les éventuelles métastases. Le diagnostic topographique est donc le premier temps thérapeutique.

I - DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE.

=====

L'exploration du pancréas se fait surtout par des méthodes indirectes. Les différentes techniques utilisent soit les rapports anatomiques avec les organes voisins, soit la vascularisation du pancréas. C'est pourquoi il est bon de faire un rapide rappel anatomique.

Le pancréas est un organe profond présentant des rapports étroits avec le duodénum, l'estomac et par son extrémité caudale avec la rate. Sa vascularisation est riche. Il est entouré d'un important réseau anastomotique. Les artères qui l'irriguent sont issues de deux gros troncs, le tronc coeliaque par l'intermédiaire de ses branches artérielles gastroduodénale et splénique surtout, hépatique parfois et l'artère mésentérique supérieure (d'après Melliere, 100).

- La tête du pancréas est vascularisée par des artères issues des deux troncs :

- du tronc coeliaque, elle reçoit la pancréaticoduodénale postéro-supérieure, la pancréaticoduodénale antéro-supérieure, la pancréatique dorsale.

- de la mésentérique supérieure, les pancréaticoduodénales inférieure, antérieure et postérieure s'anastomosant avec les homologues supérieures formant de véritables arcades.

Ce type de vascularisation est presque constant (98 %).

La vascularisation du corps et de la queue est moins constante dans ses dispositions :

- type I, 22 % : l'artère splénique donne des ramifications qui peuvent s'anastomoser,
- type II, 55 % : l'artère splénique est doublée d'une ou plusieurs artères pancréatiques transverses, nées de la pancréatique dorsale ou de la mésentérique supérieure, ou de la splénique, les trois artères étant anastomosées à leurs extrémités,
- type III, 25 % : il existe plusieurs artères transverses non anastomosées à la splénique.

La parfaite connaissance de ce réseau est indispensable pour interpréter les images d'une angiographie.

A) Les Méthodes d'exploration vasculaire :

C'est l'angiographie : elle représente un examen capital et pourtant elle n'est efficace que dans 50 % des cas.

LES METHODES :

C'est à Olle OLSSON (113) que l'on doit en 1963 le premier diagnostic artériographique d'adénome langerhansien par cathétérisme du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure,

Les techniques d'exploration vasculaire mettent à profit le riche réseau que nous avons décrit. Il s'agit donc d'opacifier les deux grands troncs, coeliaque et mésentérique supérieur.

L'artériographie sélective de ces deux troncs se fait selon la méthode d'ODMAN (109), mais certains font le cathétérisme en une seule fois (Artério bisélective de Olsson et Boijssen, 45), d'autres en deux fois (Artério différée de Hernandez, 79), utilisant la technique de l'embol pulsé.

La première méthode permet une meilleure opacification artériolaire et parenchymateuse avec excellent retour portal, mais elle nécessite deux cathéters avec parfois des difficultés d'interprétation en raison des superpositions.

La méthode d'HERNANDEZ est moins dangereuse. Elle semble présenter des résultats superposables à ceux obtenus par l'artériographie bisélective.

LES RESULTATS :

L'angiographie permet dans un certain nombre de cas de localiser la tumeur ou ses métastases.

La tumeur :

Il s'agit d'une image d'hypervascularisation le plus souvent, ce qu'explique la grande richesse artériolo-capillaire des ilots du pancréas. L'étude de l'artériographie aux différents temps vasculaires permet d'observer les images suivantes :

1) au temps artériel :

Il est fréquent d'observer lors de l'injection des artères, des modifications de celles-ci à type d'hypertrophie, soit des troncs, gastro-duodénale, splénique, pancréatico-duodénale, soit d'artères plus grêles normalement hypertrophiées en raison des besoins accrus de la tumeur en sang artériel.

Ces modifications peuvent atteindre la topographie des artères qui, repoussées par la tumeur, prennent parfois un aspect en "encorbellement", ou encore un aspect "grillagé" ou en "toile d'araignée", dû à la richesse du réseau artériel.

2) au temps artériolaire :

L'étude des images artériolaires est certainement incomplète du fait de l'insuffisance des techniques radiographiques. Il existe cependant au niveau de la tumeur une richesse artériolaire importante contrastant avec le reste du parenchyme pancréatique.

3) au temps capillaire :

Plus ou moins rapidement, et parfois même avant l'hépatographie ou la splénographie, le produit de contraste se concentre en une flaque dense le plus souvent, homogène, où l'on voit aboutir les artères nourricières. L'opacité est de taille variable; HERNANDEZ en décrit une de 5 mm de diamètre. Elle est bien limitée, parfois cerclée d'un halo clair. La présence de ce liseré clair, traduisant

une capsule, serait pour HERNANDEZ et HELENON (78) un signe en faveur du caractère bénin de la tumeur, mais ce n'est là qu'un élément d'orientation.

Cette opacité persiste assez longtemps, 15 à 20 secondes, ce qui permet d'avoir sur le même cliché tumeur et retour veineux spléno-portal. Ainsi peut-on observer des images de déformation du tronc veineux, dues à la tumeur.

Les métastases :

Elles sont le seul argument radiologique en faveur de la malignité.

Elles se situent le plus souvent au niveau du foie, apparaissant sous forme de plages hypervascularisées, rondes, régulières, pouvant réaliser de véritables lachers de ballons comme dans l'observation de MERCADIER et HERNANDEZ (102); elles sont visibles dès le temps artériolaire mais disparaissent vite, ne modifiant en aucune façon la distribution portale intra-hépatique. SMRCHA et Coll. ont rapporté un cas où les métastases étaient la seule expression radiographique, la tumeur n'étant pas visible.

VALEUR DE L'ARTÉRIOGRAPHIE :

L'apport de l'artériographie est inégal. Il est très intéressant puisqu'il permet d'affirmer la tumeur, et d'en préciser le siège, la taille, le nombre, la malignité sous forme de métastases. Il guide le chirurgien dans sa tâche.

Mais cet examen a ses limites :

- il faut que l'état du patient permette une exploration angiographique et il convient de récuser les sujets âgés.
- l'image peut pécher par défaut : les images trop petites ne sont pas visualisées. La taille de 5 mm de diamètre semble être le minimum visible. La situation caudale est plus difficile à mettre en évidence en raison d'une vascularisation moins riche, et du masque éventuel que constitue le splénogramme.
- l'artériographie peut pécher par excès, et il faut se méfier d'images parasites surtout dans l'artériographie bisélective

simultanée. Il faudra éliminer une formation extrapan-
créatique bulbe, anse grêle vue en fuite, rate surnuméraire.

Reste, devant une image pancréatique certaine,
à réunir les arguments radiologiques en faveur d'une tumeur
hypoglycémiante.

- Rien ne permet de distinguer une tumeur hypoglycémiante d'une
tumeur responsable d'un syndrome de Zollinger Ellison,
ou d'un Verner Morisson, ou d'un diabète.
- L'angiome pancréatique est lui aussi difficile à éliminer,
et c'est le contexte clinique qui guidera le diagnostic.
- Par contre, il sera plus facile d'éliminer un adénocarcino-
me, les images ne sont théoriquement pas identiques.

Classiquement sont en faveur d'un adénocarcinome :

- au temps artériel, des lésions extrinsèques
des gros vaisseaux
- au temps artériolaire, la présence de néo-
vaisseaux irréguliers,
- au temps parenchymateux, l'absence de limi-
te nette,
- au temps veineux, des images de compression
et des remaniements des troncs veineux.

EN CONCLUSION :

L'angiographie reste un examen capital, indis-
pensable dans le bilan d'une tumeur langerhansienne hypogly-
cémiante, mais dont on ne doit retenir que les résultats évi-
dents.

B) Les méthodes d'exploration classiques :

On peut utiliser :

- le transit gastro-duodénal,
- la duodénographie,
- la spléno-portographie,
- les tomographies pancréatiques pratiquées après
injection intra-veineuse d'Erythrosine B avec
rétropneumopéritoine et pneumopéritoine asso-
ciés (89).

Mais ces techniques ne s'adressent qu'à des tumeurs assez volumineuses et en dépit des apports indiscutables de la pancréatographie, elle reste difficile, peu sûre et d'interprétation malaisée.

Ainsi, au terme de ces examens, dans un certain nombre de cas, une tumeur responsable de l'hypoglycémie par hyperinsulinisme sera localisée, et il sera possible d'envisager un acte chirurgical éventuel.

Cependant, il n'en est pas toujours ainsi, et c'est au cours de l'intervention même que le chirurgien essaiera de localiser la tumeur causale.

II - LES MOYENS du TRAITEMENT :

L'arsenal thérapeutique est à double mode, l'un médical, l'autre chirurgical.

A) Le traitement médical :

Il faut distinguer le traitement de l'accès hypoglycémique et le traitement de fond de l'hypoglycémie.

Le traitement de l'accès

Il s'agit en fait d'apporter au malade plus ou moins conscient, le moyen de rétablir sa glycémie.

- chez un sujet conscient, capable de boire, il suffira d'apporter de l'eau sucrée ou du sucre en morceaux. Le malade sentira disparaître les troubles de l'hypoglycémie.
- chez un sujet en coma calme, la voie veineuse est préférable. On utilise une ampoule de glucosé à 30 % relayée par une perfusion de 500 cc de glucosé à 10 % en sachant bien que l'on peut déclencher des hypoglycémies sévères de grave pronostic.

chez un sujet agité, incapable de boire ni de supporter une perfusion, le glucagon par voie intramusculaire reste la solution de choix. Là encore, il faut se méfier des accès d'hypoglycémie par hyperinsulinisme due au glucagon.

Outre l'apport de sucre, on pourra utiliser l'acide glutamique à condition de l'associer au glucose, à raison de 10 mg/kg/J. Seule, il est inutile et dangereux; en effet, l'acide glutamique ne permet pas une élévation de la glycémie. Il intervient dans le fonctionnement métabolique du tissu cérébral, si le taux du glucose est élevé (LAURENT).

Les sels de potassium sont utiles dans les comas prolongés.

Un certain nombre d'erreurs sont à éviter :

- le fructose est inefficace; en effet, il passe mal la barrière hémocéphalique et surtout sa voie de dégradation est différente de celle du glucose (LAURENT).
- les solutions trop concentrées sont nocives :
 - sur le plan local, elles irritent la veine,
 - sur le plan général, elles entraînent une déshydratation par polyurie osmotique.

D'autre part, il faut se rappeler que 500 cc de glucosé à 10 % représentent la quantité maxima de sucre métabolisable par l'organisme en 1 heure.

Le traitement de fond :

Deux sortes de drogues sont utilisées :

- les drogues hyperglycémiantes :
 - le DIAZOXIDE est le plus récemment utilisé; il s'agit d'une benzothiazine, non diurétique, hyperglycémiante, à double potentiel d'action. Il freine la sécrétion d'insuline et augmente celle des catécholamines. Son action semble liée à la dose : 100 à 800 mg/J. Elle agirait en prolongeant l'hyperglycémie post-prandiale. Elle est potentialisée par les diurétiques thiaziques (71-125).

~ parmi les autres drogues utilisées : le Glucagon, Zinc Retard (I24), la STH humaine, (63), les corticoïdes.

~ les drogues anti-insuline :

~ l'ALLOXANE a été employé. Il détruit électivement les cellules bêta des îlots.

~ la STREPTOZOTOCINE a vu le jour plus récemment. Il s'agit d'un antibiotique qui inhiberait, à faible dose, les cellules insulaires. On a pu observer par ce moyen thérapeutique une normalisation de la glycémie avec régression de métastases dans un carcinome insulino-sécrétant (MURRAY-LYON).

La posologie est de 1 à 4 g. toutes les 3 semaines.

~ les régimes alimentaires :

En cas de courbe d'hyperglycémie provoquée per os plate, il faut conseiller un régime hyperglucidique. Ainsi on observe une disparition des malaises. Le risque est l'obésité d'entraînement, d'où la nécessité de fractionner les repas et d'utiliser des glucides retard.

En cas de courbe d'hyperglycémie per os para-diabétique, il faut faire un régime pauvre en glucides, hyperprotidique et hyperlipidique. Là encore, fractionner les repas.

B) Le traitement chirurgical :

Il réalise une solution radicale, mais pose de nombreuses questions tant dans ses techniques que dans leur application.

Diverses techniques opératoires peuvent être utilisées :

~ l'ENUCLEATION de la tumeur : elle enlève le minimum de tissu pancréatique; ses difficultés viennent de la topographie de la tumeur; facile dans les tumeurs caudales su-

perficielles, elle est difficile en cas de tumeur profonde ou en position céphalique, à plus forte raison paramésentérique. De plus, elle présente alors des risques de fistule, hémorragie et nécrose pancréatique.

- la PANCREATECTOMIE GAUCHE enlève la queue du pancréas, la tranche de section passant au ras du plan portal. Elle se complète d'une étude anatomo-pathologique avec coupes sériées de la pièces d'excérèse.
Pratiquée parfois à l'aveugle, elle permet l'excérèse de tumeurs non localisées. Elle présente cependant des risques et notamment celui d'être parfois gratuite.
- la DUODENO-PANCREATECTOMIE CEPHALIQUE première, enlève en bloc la tête du pancréas et le duodénum qui s'y rattache. Elle est défendue par FONKALSRUD (67) qui prétend qu'en cas d'exploration manuelle blanche, la localisation céphalique est plus probable. Mais les risques ne sont pas moindres; il s'agit d'une intervention difficile, avec anastomoses bilio-digestives, parfois gastrectomie et toutes les suites opératoires délicates que cela entraîne.
- l'ABSTENTION chirurgicale enfin, prônée par MENGOLI et LEQUESNE (101) décidée à ventre ouvert devant une exploration blanche, peut parfois se justifier.

III - LES INDICATIONS : =====

Les indications thérapeutiques sont difficiles à poser et l'unanimité n'est pas faite à ce sujet.

Un certain nombre de critères entrent en jeu :

- le nombre de tumeurs,
- le caractère bénin ou malin, la présence de métastases,
- la connaissance en préopératoire de la topographie,
- la topographie à ventre ouvert, tumeur superficielle ou profonde, caudale ou céphalique,
- l'état général du malade capable ou non de supporter une intervention plus ou moins pénible.

A) Dans certains cas les indications sont assez facilement posées :

- L'adénome est connu, localisé par l'artériographie .

- S'il est à gauche des vaisseaux mésentériques, deux interventions sont possibles : soit d'emblée l'énucleation simple si l'adénome est unique, superficiel, si l'intervention est simple, soit l'hémi pancréatectomie gauche si l'adénome est caudal, profond, pas bien limité ou suspect de malignité, si l'examen permet de suspecter la présence d'autres petits adénomes.

- S'il est à droite des vaisseaux mésentériques deux interventions sont possibles : soit l'énucleation simple soit la duodéno pancréatectomie céphalique.

L'énucleation est ici difficile en raison des voies biliaires et pancréatiques. S'il est situé dans la moitié inférieure de la tête, l'énucleation est assez simple, par contre en situation haute elle est dangereuse en raison des fistules et des blessures probables des voies biliaires et pancréatiques. Dans ce cas on peut être amené à faire en per-opératoire une opacification du canal de Wirsung et du cholédoque après duodénotomie.

La duodéno pancréatectomie céphalique semble préférable en cas de situation chirurgicale difficile. Cependant elle représente une intervention majeure et ne s'adresse qu'à des malades jeunes capables de supporter cette intervention.

- Mais ailleurs, le malade est fatigué, âgé, incapable de supporter une intervention : le traitement médical est seul de mise.

B) Devant des tableaux moins francs, la décision thérapeutique est plus discutable :

- Dans le cas où la tumeur n'a pas été localisée, l'intervention a un double but diagnostique, topographique et thérapeutique.

Le premier temps est explorateur, minutieux, rigoureux, né-

cessitant des décollements pour explorer les faces antérieures et postérieures, tout en sachant que la région périportale reste quasiment inexplorable.

La découverte d'un adénome ne pose pas de problème d'indications,

Si l'exploration est blanche par contre l'attitude est discutée :

Certains ont proposé la coupe successive de tranches pancréatiques de gauche à droite avec examen extemporané. Cette méthode est de moins en moins pratiquée en raison des dangers d'hémorragie et de cytotéato-nécrose qu'elle présente.

FONKALSRUD a proposé pour des raisons que nous avons exposées, une duodénopancréatectomie céphalique première. Mais, vu les difficultés, peu l'ont suivi dans sa théorie.

L'hémi-pancréatectomie gauche reste l'intervention la plus souvent pratiquée; l'étude anatomique de la pièce d'exérèse permet parfois de retrouver un adénome. En cas de pancréas sain, deux attitudes sont possibles : les uns complètent par une duodénopancréatectomie céphalique, installant un diabète définitif, d'autres se contentent d'une telle intervention instaurant à la suite un traitement médical.

MENGOLI et LEQUESNE, à la suite d'une étude sur 47 hémi-pancréatectomies gauches ne retrouvent qu'une fois sur quatre l'adénome en cause. Ceci les conduit à proposer l'abstention chirurgicale en cas d'exploration blanche.

La découverte de métastases enfin, que ce soit en pré ou en per-opératoire pose de délicats problèmes thérapeutiques :

Le traitement médical peut être mis en route sans risque. ON a même décrit un cas de régression sous Streptozotocine (MURRAY-LYON).

L'utilisation de Glucagon-zinc (ROTH), du Diazoxide seul (MARKS, SAMOLS, FAJANS, GRABER, MERCADIER, 71, 125) ou associé à l'hormone somatotrope humaine (ERNESTI, 63) a permis des succès de quelque durée.

Il n'existe pas de protocole concernant l'utilisation d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie efficace.

IV - RESULTATS : =====

L'adénectomie radicale est satisfaisante sur le plan de l'hypoglycémie si elle enlève toute la tumeur ou tous les adénomes. Les suites opératoires généralement bonnes font de la solution chirurgicale le traitement de choix. Cependant, un certain nombre d'incidents et d'accidents graves peuvent émailler l'évolution.

Une hyperglycémie transitoire post-opératoire s'observe de façon presque constante (70). Elle apparaît tôt, soit pendant l'intervention après l'excision, soit dans les heures qui suivent. Cette hyperglycémie peut persister quelques jours, voire un mois, l'épreuve d'hyperglycémie per os restant perturbée plus longtemps.

Cette hyperglycémie n'est pas encore bien expliquée; plusieurs théories ont été proposées :

- hypo-fonctionnement du tissu bêta langerhansien dû à l'hyperinsulinisme tumoral,
- mécanismes hyperglycémisants mal contrôlés lors de l'intervention,
- mauvaise utilisation du glucose par les cellules habituées à consommer des acides gras.

Les suites opératoires peuvent connaître des complications plus sévères.

A courte échéance, on peut observer un certain nombre de décès. Plusieurs modes évolutifs sont possibles; HOWARD (80) en groupe un certain nombre dans le tableau suivant :

| | SIMPLE EXCISION | PANCREATECTOMIE
SUBTOTALE | PANCREATECTOMIE
SUBTOTALE SANS
DECOUVERTE DE
LA TUMEUR |
|--------------------------------|-----------------|------------------------------|---|
| Pneumonie~Atélectasie | 4 | I | I |
| Péritonite | 3 | | I |
| Embolie pulmonaire | I | | I |
| Coma diabétique | I | | |
| Choc | I | | 3 |
| Hyperthermie idiopathi~
que | 2 | 3 | I |
| Hypoglycémie | | | I |
| Non précisée | I | | 4 |

Le nombre d'adénomes semble jouer sur le pourcentage de décès :

unique inférieur à 6 %
multiple " à 15 %
adénomatose " à 18 %

Le type d'intervention est-il plus ou moins favorable. Plusieurs séries statistiques permettent d'en juger.

| INTERVENTIONS | NOMBRE DE CAS | DECES |
|--|---------------|--------------|
| Simple résection..... | 156 | 14, ou 9,2% |
| Pancréatectomie subtotale...
(HOWARD) | 119 | 14, ou 12,4% |
| Excision simple..... | 48 | 4, ou 8,3% |
| Pancréatectomie partielle.. | 15 | 1, ou 6,6% |
| Pancréatectomie.....
partielle sans ablation
tumorale..... | 11 | 0, ou 0 % |
| Pancréatectomie totale..... | 3 | 1, ou 33 % |
| Autres types d'intervention
(BREIDHAL) | 14 | 1, ou 7 % |
| Pancréatectomie caudale.... | | 2 à 3 % |
| Enucléation simple..... | | 3 à 4 % |
| Interventions itératives... | | 30 % |
| (LAURENT) | | |

De ceci il ressort que la pancréatectomie partielle n'est pas plus nocive que la simple énucléation; que d'autre part la pancréatectomie totale et les interventions itératives restent grevées de lourdes conséquences.

Outre les décès, l'évolution peut être émaillée de nombreuses complications. Parmi les plus fréquentes figurent les fistules pancréatiques, la cytostéatonecrose, voire la nécrose du duodénum.

A plus longue échéance, le bilan est largement positif. Hormis les troubles neurologiques dus à l'hyperglycémie et non au traitement, les troubles nutritionnels et le diabète dus à la pancréatectomie totale, une guérison complète s'observe le plus souvent, encore que ce terme soit difficile à avancer. En effet, LAURENT sur une revue mondiale trouve peu de cas suivis au-delà de 5 ans. Les chiffres qu'il avance sont encore inquiétants :

Nombre de décès dus à la tumeur insulaire :

| | | |
|------|----|--------------|
| 34 % | en | 1950, |
| 22 % | de | 1950 à 1959, |
| 20 % | de | 1959 à 1965. |

CONCLUSION

CONCLUSION

A l'occasion de cette observation d'adénome langerhansien, il est bon de retenir un certain nombre d'éléments concernant le diagnostic et le traitement des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes.

- Il faut penser à l'hypoglycémie tumorale pour faire le diagnostic. Le délai du diagnostic est souvent long. Dans l'observation, les premiers signes remontent à trois ans au moins.

- Les signes cliniques sont le plus souvent majeurs, dominés par des troubles neurologiques et psychiques. Le malade présenté avait des troubles neurologiques dont deux comas, et psychiques avec "envie de tuer sa femme".

- La glycémie doit être inférieure à 0,50 g/l pendant les crises. Lors du premier coma, la glycémie était à 0,25 g/l, sous régime de Conn elle est descendue à 0,39 g/l.

- Le dosage couplé de la glycémie et de l'insulinémie permet de reconnaître l'origine pancréatique de la tumeur.

Dans les tumeurs langerhansiennes, l'hypoglycémie est associée à une hyperinsulinémie. Dans les tumeurs extra-pancréatiques l'insulinémie est normale.

- L'artériographie n'apporte pas toujours la preuve de la topographie de la tumeur. Elle est cependant d'un grand intérêt pour guider le geste chirurgical. Dans l'observation, les données radiologiques et anatomiques sont superposables.

- L'hypoglycémie tumorale langerhansienne peut ne pas être isolée. Elle était dans notre cas associée à des ulcères digestifs non récidivants, sans diarrhée importante, sans signes de malignité. Cette association est retrouvée dans 12 % des 112 cas de HUIZENGA et Coll. rapportés par RAUTUREAU.

[illegible]

BIBLIOGRAPHIE

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

HISTOLOGIE ~ CYTOLOGIE

=====

I ~ ARVY L.

Histoenzymologie des glandes endocrines. Les activités enzymatiques du tissu langerhansien.

P. IOI/II3 I VOL. GAUTHIERS-VILLARS - Edition PARIS 1964, II3 pages.

2 ~ CAVALERRO C., SOLCIA E.

Considerazioni sulla citologia insulo pancreatica; esistenza e possibile fusione di un tergo tipo cellulare.

RIV. ANTA. PAT. 1963, 24, IOOO/IOI8.

3 ~ FLOQUET J.

Contribution à l'étude anatomo-pathologique des tumeurs du pancréas endocrine.

Thèse méd. NANCY 1967 329 P. + bibliographie.

4 ~ HELLMAN B., HELLERSTROM C.

The specificity of the angyophil reaction in the islets of langerhans in man.

ACTA ENDOC. (Kbh) 1961, 36, 22/30.

5 ~ LAGUESSE E.

Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas.

C.R.Soc. BIOL. 1943, 45, 819.

6 ~ LAGUESSE E.

Sur les graines endocrines des îlots pancréatiques à propos de l'article du Professeur MAUKOWSKI.

BULL. HISTOL. TECHN. MICR. 1927, 4, 227/230.

7 ~ MARTIN E.D., N'HUYEN D.U.

Les hyperplasies et les tumeurs langerhansiennes à cellules bêta. Histologie et ultra-structure.

ACTUALITES HEPATO GASTRO ENTEROLOGIQUES de l'HOTEL-DIEU 1967, 3, 250-269.

8 - PAGES A.

Contribution à l'étude du système des "Cellules claires" de FEYRTER.

BIOLOGIE MEDICALE 1956, 45, 414/480 et 508/555.

9 - THIERRY J.P., BADER J.P.

Ultrastructure des îlots de Langerhans du pancréas humain normal et pathologique.

ANN. ENDOCRINOLOGIQUES - PARIS 1966, 27, 625/647.

10 - WEGMANN R., PETKOV P.

Histoenzymologie du pancréas endocrine de l'homme.

ANN. HISTO.CHIM. 1965, 10, 93/100.

80

L'INSULINE - CONSEQUENCES DE L'HYPOGLYCEMIE

=====

- I1 - CHANCE R.E., ELLIS R.M., BROMER W.W.
SCIENCE 1968, 161/165.
- I2 - CONARD V.
ACTA GASTRO-ENTERO-BEL. 1955, 18, 655.
- I3 - DEROT M., ROSSELIN G.
Intérêt du dosage de l'insulinémie dans le diagnostic des hypoglycémies.
ENTRETIENS DE BICHAT MED. 1968, L'EXPANSION Editeur.
- I4 - ELRICK H., STIMMLER L., HLAD G.J., ARAI Y.
J. Clin. Endocr. Métab. 1964, 24, 1076/1083.
- I5 - FLOYD J.C., FAJANS S.S., CONN J.W., KNOFF R.F., RULL J.
J. CLIN. INVEST. 1966, 45, 1487/1502.
- I6 - FOA P.P., SANTA MARIA L., BERGER S., SMITH J.A., WEINSTEIN H.R.
PROC. SOC. EXP. BIOL. 1952, 80, 635.
- I7 - FROESCH E.H., WOLF H.P., BAITSCH H., PRADER A., LABHART A.
AMER. J. MED. 1963, 34, 151/167.
- I8 - GIVOL D., DE LORENZO F.
PROC. NAT. ACAD. SCI. U.S.A. 1953, 65, 676.
- I9 - GUERIS J., GUERIN B., SEGRESTAA J.M., CORNU P., DENTAN M.
Tumeurs hypoglycémiantes : étude radio-immunologique.
SEM. HOPITAUX PARIS, 1971, 47, N° 13, 808/817.
- 20 - HUMBEL R.E.
Biosynthesis of the two chains of insulin.
PROC. NAT. ACAD. SCI. 1965, 53, 853.

- 21 - HUNTER W.N., SUKKAR M.V.
J. PHYSIOL. 1968, 196, 110.
- 22 - JOSIMOVICH J.B., ATWOOD B.L.
AMER. J. OBST.GYNEC. 1964, 88, 867.
- 23 - KALKHOFF R., SCHALCH D.S., WALKER L. et AL :
Trans. Assoc. AMER. PHYSIC. 1964, 77, 270.
- 24 - LACY P.E.
NEW ENGLAND J. MED. 1967, 276, 187.
- 25 - LEVINE R.A.
J. CLIN. INVES. 1968, 47, 62a.
- 26 - LOUBATIERES A.
Phénomènes physiologiques, enzymatiques, biochimiques et pharmacologiques impliqués dans l'insulinosécrétion.
PATH. BIOL. 1966, 14, 566/577.
- 27 - LUBETZKI J.
Physiopathologie des hypoglycémies.
REVUE DU PRATICIEN 1972, N° 25, 3331/3336.
- 28 - LUFT R., CESARI E.
Proc Ist Int Sympasium on Grooth Hormon MILAN 1967,
Excerpta Medica Found, Int congress Séries N° 142,
Abstract N° 32.
- 29 - Mc INTYRE C., HODLSWORTH C.D., TURNER D.S.
J. CLIN. ENDOCRIN. META. 1965, 25, 1317.
- 30 - RENOLD A.E., JEANRENAUD B.,
Métabolisme de la cellule du tissu adipeux. L'obésité.
Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition. Série 7.
L'EXPANSION ED. 1963, 281/294.
- 31 - SAMOLS E., MARRI G., MARKS V.
LANCET 1965, 11, 415/416.

- 32 - SAMOLS E., MARRI G., MARKS V.
DIABETES 1966, 15, 855.
- 33 - SEGAL S., FOLEY J., WYNGAARDEN J.
J. CLIN. INVEST. 1958, 37, 719/735.
- 34 - SPELLACY W.N., GOETZ F.C., GREENBERG B.Z., ELLS J.
J. OBSTET. GYNEC. 1965, 25, 862.
- 35 - STEINER D.F., CUNNINGHAM D., SPIGELMAN L., ATTEN B.
SCIENCE 1967, 157, 697/700.
- 36 - STEINER D.F., OYER P.E.
PROC. NAT. ACAD. SCI. 1967, 57, 473/480.
- 37 - ZANDH G.
Régulation du métabolisme des hydrates de carbone et acides
gras non estérifiés.
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1963,
4, 129/138 Ed. MED. FLAMMATION.

1000 1/2 1000

LES TUMEURS LANGERHANSIENNES HYPOGLYCEMIANTES
=====

- 38 - ASSAN R., RATHERY M.
Diagnostic des hypoglycémies organiques de l'adulte.
REVUE DU PRATICIEN 1969, tome XIX N° 9b, P. 1391.
- 39 - ASSAN R., ROSSELIN G., TCHOBROUSK G.
Hypoglycémie organique avec association d'une tumeur maligne
rénale et d'un adénome langerhansien.
PRESS. MED. 1969, 77, 29, 1039/1041.
- 40 - BALLS K.F., NICHOLSON J.T.L., GOODMAN H.L., TOUCHSTONE J.C.
Functioning islet cell carcinoma of the pancreas with cushing's
syndrome.
J. CLIN. ENDOCR. 1959, 19, 1134/1143.
- 41 - BERGERON A.M.J.
Hyperinsulinisme et adénome pancréatiques.
Thèse NANCY 1942.
- 42 - BERNHARD Fr.
Erkennung und behandlung des hyperinsulinismus.
Dtsch. Med. Wschr 1949, 74, 1048/1053.
- 43 - BERNHEIM N., SACREZ R., MALLET GUY P., FRANCOIS R., FEROLDI J.,
GERMAIN D.
Hypoglycémie par adénome pancréatique chez une fillette de 8 ans.
Intervention, guérison, considérations diagnostiques et thérapeu-
tiques.
PEDIATRIE 1961, 16, 339/358.
- 44 - BOIJSSEN E., FEINSTEIN G.L.
Artériographic Catheterization techniques.
AM. J. ROETGENOL 1961, 85, 1037.
- 45 - BOIJSSEN E., OLIN T.
Zolliographie und angiographie der arterio mesenterica superior.
Ergebnisse der Medizinischen strahlenforschung.
Georg. Thieme, Verlag, STUTTGART 1964.

- 46 - BOUDIN G., BERTRAND J., LEGER L., CASTAIGNE P., SABOURAUD O.
Hyperinsulinisme par adénome des îlots de langerhans.
Adénectomie.
PRESS. MED. 1950, 58, 694-696.
- 47 - BOUDIN G., LABET R., MIKOL J.
Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées.
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu.
PARIS E. Flammarion 99/104.
- 48 - BREIDHAL H.D., PRIESTLEY J.T. and RYNEARSON E.H.
Hyperinsulinism : surgical aspects and results.
ANN. SURG. 1955, 142, 698.
- 49 - BREIDHAL H.D., PRIESTLEY J.T., RYNBARSON E.H.
Clinical aspects of hyperinsulinism.
JANA 1956, 160, 198/206.
- 50 - BRUNSCHWIG A., CLARK D.E.
Large islet cell tumor.
SURGERY 1941, 9, 554/560.
- 51 - CAMPBELL W.R., GRAHAM P.R., ROBINSON W.L.
Islet cell tumor of the pancreas.
AMER. J. MED. SCI. 1939, 198, 445/454.
- 52 - CORMIER J.M.
Traitement chirurgical des adénomes langerhansiens.
ACT. HEP. GASTR. ENTERO. Hôtel-Dieu 1967, 33 P. 270.
- 53 - DEBRY G., LAURENT J.
Tumeurs insulaires hypoglycémiantes.
REV. PRAT. 1969, tome XIX N° 19, 2917/2919.
- 54 - DEROT M., COORM-LAFFONT M., RATHERY M., ROUMER R.
Deux cas de tumeurs malignes du foie révélés par des manifesta-
tions cliniques d'hypoglycémie.
STE MED. DES HOP. PARIS Sce du 24.6.1960.

- 55 - DEROT M., RATHERY M., KALLAL, DOUSSET A.
Hypoglycémie paradiabétique.
Le diabète 1962 10, 289.
- 56 - DEROT M., RAUTUREAU J., RATHERY M.
Adénomes langerhansiens hypoglycémiant : étude clinique et
biologique.
A propos de 3 cas.
Press. Méd. 1965, 73, 163.
- 57 - DEROT M., ROSSELIN G., RAUTUREAU J., ASSAN R.
L'adénome langerhansien : étude clinique et biologique.
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1965.
Ed. Flammarion PARIS 105/129.
- 58 - DEROT M., ROSSELIN G.
Intérêt du dosage de l'insulinémie dans le diagnostic des hypo-
glycémies.
Entretiens de BICHAT MED. 1968,
Expansion Ed. 139/146.
- 59 - DEVIL R. and Coll.
Le diagnostic de l'hypoglycémie provoquée par des tumeurs ma-
lignes.
Press. Med. 21.10.1967 , 75, 2178/2180.
- 60 - DEUIL R. et LAURENT C.
Hypoglycémie paradiabétique chez 3 enfants nés de mère diabé-
tique.
LE DIABETE 1963, 5, N° 6.
- 61 - DOEGE K.W.
Fibrosarcoma of the mediastinum.
Ann. Surg. 1930, 92, 955/960.
- 62 - DOSSA J., MIROUZE J., BORIES-AZEAU A.
Adénomes pancréatiques hypoglycémiant. Diagnostic et indica-
tions thérapeutiques. A propos de 3 observations.
Ann. de Chirurgie 1968, 22, 381.

- 63 - ERNESTI
Control of hypoglycemia with diazoxide and human growth hormon.
LANCET 20.3.1965, I, 628/630
- 64 - FAYS J., LAURENT J., DROUIN P., DEBRY G.
L'exploration radiologique des tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes.
LE DIABETE Tome I7 N° 3, JUIL. AOUT SEPT. 1969, I70/I74.
- 65 - FLETCHER A.A., CAMPBELL W.R.
Blood sugar following insulin administration and symptom complex hypoglycemia.
J. METABOLIC RES. 1922, 2, 637.
- 66 - FLORENTIN P., PICARD D.
Recherches sur le pancréas endocrine.
REV. MED. FRANC. ENDOC. 1936, I4, I/27.
- 67 - FONKALSRUD E.W., DILLEY R.B., LONGWIRE W.P.
Insulin secreting tumors of the pancreas.
ANN. SURGERY 1964, I59, 730.
- 68 - FRANTZ V.K.
Tumors of islet celles with hyperinsulinism.
ANN. SURG. 1940, II2, I6I/I76.
- 69 - FRANTZ V.K.
Tumors of islet cells with hyperinsulinism; benign; malign and questionable.
ANN. SURG. 1940, II2, I6I/I76.
- 70 - GOODMAN N.G., GRANDVILLE W.G., LAW G.E.S.M.
Multiple endocrine adenome syndrom. Report of case of diabetes melletus following subtotal pancreatectomy.
DIABETES 1963, I2, 249/25I.
- 71 - GRABER A., PORTE D., WILLIAMS R.
Clinical use of diazoxide and mechanisme per its hyperglycémie effects.
Diabetes 1966, I5, I43-I48.

- 72 - GUERIS J., GUERIN B., SEGRESTAA J.M.
Tumeurs hypoglycémiantes. Etude radioimmunologique.
GEN. DES HOPITAUX PARIS, 1971, 47 N° 13, 808/817.
- 73 - GUTHRIE R.F., BUCK G.C.
Hyperinsulinism and islet cell tumors with report of case.
J. MED. ASS. ALA. 1948, 18, 73/76.
- 74 - HALES C.N., RANDLE P.J.
Immuno essay of insulin with insulin-antibody precipitate.
BIOCHEM. J., 1963, 88, 137/146.
- 75 - HARRIS S.
Hyperinsulinism and dysinsulinism.
JAMA 1924, 83, 729.
- 76 - HERAUD M.G.
Troubles cardiaques secondaires aux états d'hypoglycémie.
Journées annuelles de nutrition et de diététique de l'Hôtel-Dieu
1960.
- 77 - HERNANDEZ C.L.
Angiographie de l'adénome langerhansien hypoglycémiant.
ACT. HEP. GASTR. ENTER. HOTEL DIEU 1967, 3, P.241.
- 78 - HERNANDEZ CL., HELENON C.
Les tumeurs pancréatiques langerhansiennes.
J. Radiologiques de 1967, 48, 339/346.
- 79 - HERNANDEZ CL., MORIN G., ECARLAT B.
L'embol pulsé en artériographie sélective digestive.
PRESS. MED. 1965, 73, 2889/2894.
- 80 - HOWARD JM., MOSS N.H., RHOADS J.E.
Collective review. Hyperinsulinism and islet cell tumors of
the pancreas with 398 recorded tumors.
INTERNAT ABSTR. SURG. 1950, 90, 417-455.

- 81 - HOWARD J.M., MOSS N.H. and RHOADS J.E.
Collective review. Hyperinsulinism and islet cell tumors of
the pancreas with 398 recorted tumors.
Internat. Abstr. Surg. 1950, 90, 417.
- 82 - HUGUET CL.
Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Leur diagnostic
et leur traitement chirurgical.
A propos de 17 Observations.
Thèse Médecine PARIS 1966.
- 83 - KLOTZ M.P.
Les hypoglycémies fonctionnelles.
Gazette Médicale France, 1963, 70, 867.
- 84 - KLOTZ M.P., TCHOBROUTSKY G.
Sur l'origine nerveuse centrale de certaines hypoglycémies
dites myopathiques ou fonctionnelles.
Gen. des Hôpitaux de PARIS 1957, 33, 3755.
- 86 - LACY P.R.
Electronic microscopy of the beta cell of the pancreas.
Ann. J. MED. 1961, 31, 851/859.
- 87 - LAROCHE
Hypoglycémie.
Extrait d'une conférence à la TV. Concours Médical 29.3.1969
91, 13, 2711/2717.
- 88 - LAURENT J.
L'hypoglycémie tumorale : aspects cliniques et biologiques.
Thèse Nancy 1967, 402 pages.
- 89 - LEDOUX-LEBARD G., HEITZ R., BEHAR A., ROSIER J., LEGER L. et
SIGUIER.
La pancréatographie par voie veineuse à l'érythrosine B en cli-
nique humaine. Etude des 30 premières observations.
PRESSE MED. 1967, 75, 1943/1946.

- 90 - LEGER L., ABELANET R., PATEL J.C.
Tumeurs mésenchymateuses, adénome langerhansien et accidents hypoglycémiques.
PRESS. MED. 1966, 74, 213/216.
- 91 - LEGER L., PILLOT A.
Etude de la formule cellulaire de l'îlot^{de} langerhans dans la chirurgie des îlots hypoglycémiques. A propos de 2 cas personnels.
PRESS. MED. 1955, 63, 1353/1355.
- 92 - LEONARD P.
A propos d'une tumeur insulaire chez un diabétique.
REV. MED. CHIR. MAL FOIE 1961, 36, 43/56.
- 93 - LEVRAT M., BRET R.
Exploration radiologique du pancréas.
Encyclopédie Med. CL. Foie, Pancréas 1963, 7.
- 94 - LEVRAT M., BRETTE P.
Cancer langerhansien du pancréas avec hypoglycémie, douleurs musculaires et myosite dégénérative d'origine métabolique.
PRESSE MED. 1948, 56, 530/531.
- 95 - MAC FADZEAU A.J.S., YUNG TSE TSE.
Hypoglycémie dans les cancers primitifs du foie.
Archiv. of Intern. Medicine 1956, 98, 720/731.
- 96 - MAC GILLIVRAY P.C., GALLOWAY P.P., EASTON M.G.
Islet cell tumor of the pancreas. Report of a case in a child aged 7 years.
BRIT. J. SURGERY 1958, 46, 180.
- 97 - MAHLER R.J., GRANN V., PURUY R.
Functioning islet cell adenoma.
JAMA 1964, 188, 791.
- 98 - MALLET GUY P., BONNEFOY J.L.
Les adénomes langerhansiens.
Encyclopédie Med. Chir. FOIE Pancréas 7107 A 10, 7, 1962.

- 99 - MARBLE A.
Hyperinsulinism and chronic hypoglycemia : tumors of islets of langerhans.
The treatment of diabets mellitus.
Ed. by JOSLIN EP. ROOT H.M.F. WHITE P. MARBLE A.
Lee at feleigee.
PHILADELPHIA 1959, 335/339.
- 100 - MELLIERE D.
Topographie artérielle et chirurgie pancréatique.
Thèse méd. PARIS 1966.
- 101 - MENGOLI L., LE QUESNE L.P.
Blind pancreatic resection for suspected insulinoma.
A review of the problem.
BRIT. J. SURG. SEPTEMBRE 1967, 54, 9, 749/756.
- 102 - MERCADIER M., HERNANDEZ C.
Adénome langerhansien hypoglycémiant (images artériographiques).
ARCH. MAL Appareil digestif.
- 103 - MOREAUX J., HERNANDEZ C., HUGUET C.
Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants : à propos de leur diagnostic artériographique et de leur traitement chirurgical.
PRESSE MED. 1969, 77 N° 3, 83/85.
- 104 - MORNEX B.
Les hypoglycémies d'origine surrénalienne et hypophysaire.
Journées d'endocrinologie et de nutrition à l'Hôpital Bichat.
I, 2, 3 Octobre 1960.
- 105 - MOSS N.H., RHOADS J.E.
Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas.
Surgical diseases of the pancreas.
J.M. Howard and G.L. Jordan Ed.
Philadelphia LIPPINCOTT 1960 P. 321.
- 106 - MOULLE P.
Néoplasmes hypoglycémiques des ilots de langerhans.
J. CHIR. PARIS Mars 1968, 95, 261/286.

- IO7 - MOULLE P.
Tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes.
J. CHIR. PARIS MARS 1968 Tome 95, N° 3, 261/286.
- IO8 - NADLER W.H., WOLFER J.A.
Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma.
Arch; Intern. Med. 1929, 44, 700/710.
- IO9 - ODMAN P.
Percutaneous selective angiography.
Acta Radiol. 1958 Suppl. 159.
- II0 - O'LEARY J.L., WOMACK N.
Histology of adenoma of the islets of langerhans.
Arch. Path. 1934, 17, 291/310.
- III - OLIVIER C., HELENON C., EFFELBAUM, TOU IEUX, FAVRE, RETTORI, BAURO.
Adénome langerhansien hypoglycémiant : image artériographique.
Press. Med. 1966, 74, 2313/2316.
- II2 - OLLAGNIER et PERRIN
Hypoglycémie et PAS. IV.
Lyon Médical 1969, 201 N° 18.
- II3 - OLSSON O.
Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas.
Acta Chir. Scand. 1963, 126, 346/357.
- II4 - PANCHENKO R.T.
Surgical treatment of the islets cell tumor of the pancreas inducing hypoglycemia.
Westn. Khir. 1964, 93, 20/26.
- II5 - PATEL J.
Ce que je sais par expérience des adénomes langerhansiens.
Lyon Chirurgical 1968, 64, 323.

- II6 - PATEL J., WAJCNER G., CORMIER J.M.
Adénomes langerhansiens hypoglycémisants.
Données chirurgicales et anatomo-pathologiques.
PRESS. MED. 1965, 73, 223/228.
- II7 - PICARD J.M.
Les encéphalopathies hypoglycémiques, à propos de 3 cas anatomo-cliniques.
Bordeaux impr. Bergeret 1967, in 8°
Thèse Méd. Bordeaux 103 P.
- II8 - PORTER M.R., FRANTZ V.K.
Tumors associated with hypoglycemia pancreatic and extra-pancreatic.
Am. J. Med. 1956, 21, 944/961.
- II9 - RAUTUREAU J.
Les hypoglycémies.
Revue de Med. N° 42, 30 NOV. 1970.
- I20 - RAUTUREAU J.
Adénome langerhansien sécrétant.
Thèse de Med. PARIS 1955.
- I21 - ROGERS C.
Islet cell tumors of the pancreas and hyperinsulinism.
Amer. J. Surgery 1960, 99, 268.
- I22 - ROSCH J., BRET J.
Artériographie of the pancreas.
Amer. J. Roentgen. 1965, 94, 192/193.
- I23 - ROSSELIN G., ASSAN R., JACOBS CL, TCHOBROUTSKI
Signes cliniques et biologiques des adénomes beta langerhansiens sécrétants.
Actualités hépato.gastro.entéro1. Hôtel-Dieu 1967, 33, 232/240.
- I24 - ROTH H., THIER S., SEGAL S.
Zinc glucagon in the management of refractory hypoglycemia due to insulin producing tumors.
Nex Englan J. Med. 1966, 274, 493/497.

- I25 ~ SAMOLS E., MARKS
The treatment of hypoglycemia with diazoxide.
I966, 59, 8II/8I4.
- I26 ~ SCHEININ T.M., TALA E.
Diagnosis and treatment of pancreatic islet cell adénomas.
Acta Chir. Scand. I966, I32, 590/596.
- I27 ~ SCHOLZ D.A., PRIESTLEY J.T.
Hyperinsulinism : review of 95 cases of functioning pancreatic
islet cell tumors.
Proc. Mayoclinic I960, 35, 545.
- I28 ~ SENDRAIL M.
Hyperinsulinémie 254 P.
Masson Ed. I947.
- I29 ~ SENDRAIL M., GRIMOUD M., GERAUD J., BAZEX A., GLEIZES L.
Les enseignements de l'étude cytologique du pancréas insulaire
dans la chirurgie des hypoglycémies chroniques.
REV. INT. HEP. I958, 8, 23/48.
- I30 ~ SMRCKA J.
Contribution to the diagnosis and therapy of liver metastases
of a nesidioma.
Cas. Lek. Ces. I964, IO3, 447/448.
- I3I ~ SPRAGUE H.C.
Hypoglycemia severa associated con grandes tumores no pancrea-
ticos del abdomen y del torax.
Astwood E.B. Ed. Toray S.A. Barcelona P. 337.
- I32 ~ TEITELBAUM M., BRANDOME H., BENNE J.G.
Tumeur hypoglycémique extra-pancreatique associée à un nésioblas-
tome pancréatique.
Le diabète Tome I7, N° 4, Oct. Nov. Dec. I969, 25I/256.
- I33 ~ THALHIMER W., MURPHY F.
Carcinoma of the islands of the pancreas.
Hyperinsulinism and hypoglycemia.
J. Amer. Med. I928, 9I, 89/9I.

- I35 - UNDERWOOD L.E., JACOB N.N.
 Familial endocrin adenomatosis. A family with hyperinsulinism
 as the predominant manifestation.
 AMER. J. DIS. CHILD. 1963, 106, 218/223.
- I36 - VALLANCE OWEN J., HURLOCK B.
 Estimation of plasma insulin by the rat diaphragm method.
 Lancet 1954, I, 68/70.
- I37 - VEEQ (J.S. van Der), CHOUFOER J.C., QUERIDO A., HEUL (R.O. van Der)
 HOLLANDER C.P., RIJSSEL T.G. (van).
 Metastasising islet cell tumour of the pancreas associated with
 hypoglycemia and carcinoid syndrome.
 Lancet 1964, I, 1416/1419.
- I38 - VON GLOOR F., PLETSCHER, HARDMEYER TH.
 Metastasierendes inselzelladenom des pancreas mit 5-hydroxytryp-
 tamin und insulin produktion.
 Schweiz Med. Wschr. 1964, 94, 1476/1480.
- I39 - WILDER R.M., ALLAN F.N., POWER M.H., ROBERTSON H.E.
 Carcinoma of the Islands of the Pancreas. Hyperinsulinism
 and Hypoglycemia.
 J. Amer. Med. Ass. 1927, 89, 348/355.
- I40 - WIPPLE A.O.
 Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors.
 Surgery 1944, 16, 289-305.
- I41 - WIPPLE A.O., FRANTZ
 Adenome of islet cells with hyperinsulinism - a review.
 Ann. Sur. 1935, 101, 1299.
- I42 - WITKINS D.H., TRAYLOR F.A.
 Islet cell adenoma as a case of juvenile hyperinsulinism in a
 four years old boy.
 JAMA 1963, 185, 139.
- I44 - Y A LOW R.S., BERSON S.A.
 Immuno essay of endogenous plasma insulin in man.
 J. CLIN. INVEST. 1960, 39, 1157/1175.

"Par délibération de son conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune appro-
bation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses
ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

